

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1969

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

1079

par

Maria PODHORODECKA-SCHLIENGER

née le 6 Mars 1935 en Pologne

Diplomée de la Faculté de Médecine de Varsovie-1960

Certificat d'Etudes Spéciales en Dermato-Vénérologie

Hôpital Saint-Louis à Paris - 1963.

Présentée et soutenue publiquement le NOVEMBRE 1969

LE PEMPHIGUS CHRONIQUE BENIN FAMILIAL

ET SES RAPPORTS AVEC LA MALADIE DE DARIER.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1969

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Maria PODHORODECKA-SCHLIENGER

née le 6 Mars 1935 en Pologne

Diplomée de la Faculté de Médecine de Varsovie-1960

Certificat d'Etudes Spéciales en Dermato-Vénérologie

Hôpital Saint-Louis à Paris - 1963.

Présentée et soutenue publiquement le NOVEMBRE 1969

LE PEMPHIGUS CHRONIQUE BENIN FAMILIAL

ET SES RAPPORTS AVEC LA MALADIE DE DARIER.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552226_0007

100-100000

100-100000

100-100000

A MA FAMILLE

100-100000

100-100000

100-100000



A in 10112



A mon Maître,

Monsieur le Professeur R. DEGOS

- Professeur de Clinique des
Maladies Cutanées et Syphilitiques
à Paris,

- Médecin de l'Hôpital Saint Louis.

Au cours du stage de C.E.S. en Dermato-Vénérologie dans son service,
il nous a enseigné la dermatologie et nous avons pu apprécier sa grande
compétence et son dévouement.

Il nous a suggéré ce travail et fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de
notre respectueuse reconnaissance et de notre profonde gratitude.

A monsieur le Professeur J. CIVATTE

- Professeur Agrégé à la Faculté de
Médecine de Paris,
- Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Il nous a guidé dans l'élaboration de notre travail sans ménager ni son temps, ni sa peine. Qu'il veuille ici trouver l'expression de notre grande admiration et notre respectueuse reconnaissance pour l'enseignement que nous avons reçu de lui.

A Madame le Professeur St. JABLONSKA

- Professeur de Clinique des Maladies
Cutanées et Syphilitiques à Varsovie.

Elle nous a donné le premier enseignement en dermatologie à Varsovie.
Elle nous a guidé dans nos études et dans notre formation professionnelle.
Qu'elle veuille trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et
de mon fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur BILSKI-PASQUIER

- Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine à Paris,
- Médecin de l'Hôpital Hotel-Dieu.

Nous avons toujours trouvé auprès de lui un accueil amical et une aide dans tous nos problèmes.

Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude pour son accueil et pour la bienveillance dont il a toujours fait preuve à mon égard.

A nos Maîtres de l'Hôpital Saint-Louis
à Paris :

- Monsieur le Professeur R. TOURAINE
- Monsieur le Docteur LORTAT JACOB E.
- Monsieur le Docteur J. DELORT
- Monsieur le Docteur O. DELZANT
- Monsieur le Docteur LEPINEY
- Madame le Docteur VIAL WEISENBACH.

A tous mes collègues de la clinique de Dermatologie
de Varsovie.

Je remercie particulièrement :

- le Docteur A. MOSCOFIAN
- le Docteur LEPINE
- le Docteur KOVENKO Lydia, mon amie

de l'aide qu'ils m'ont apportée dans la réalisation de ce travail.

LE PEMPHIGUS CHRONIQUE BENIN FAMILIAL DE GOUGEROT HAILEY-HAILEY ET SES

RAPPORTS AVEC LA MALADIE DE DARIER

I - INTRODUCTION

Les controverses soulevées à propos du Pemphigus Chronique Bénin Familial de Gougerot Hailey-Hailey, ont suggéré à notre maître le Professeur R. DEGOS l'objet de cette thèse.

Le problème des rapports entre la maladie de Darier et le Pemphigus Chronique Bénin Familial de Gougerot Hailey Hailey est posé depuis de très nombreuses années. Certains n'hésitent pas à admettre une coïncidence des deux affections. D'autres au contraire assimilent la maladie de Hailey Hailey à une affection bulleuse de la maladie de Darier.

Nous avons eu l'occasion d'observer quelques cas chez lesquels ces deux maladies se trouvent associées de façon indiscutable.

" La fréquence de cette association nous paraît vraiment troublante pour qu'on continue à la justifier par une simple coïncidence " (DEGOS (R), GUILAINE (J) et CIVATTE (J) 1965 (43).

Le Professeur R. DEGOS nous a fait l'honneur de nous confier l'étude des rapports entre le Pemphigus Chronique Bénin Familial et la maladie de Darier : nous nous efforcerons de faire le point sur ce problème.

II - D E F I N I T I O N

Le Pemphigus Chronique Bénin Familial est une affection qui se caractérise par une réaction de l'épiderme dans le sens acantholytique à la suite de l'action de multiples facteurs de nature diverse, responsables de l'apparition des manifestations cliniques (G. CHABEAU, 1967, 23). Si sa structure histologique, conditionnée par un processus acantholytique se rapproche du Pemphigus vrai, il en diffère par son aspect symptomatique, par sa bénignité, par son évolution discontinue, par son caractère familial et par l'absence de monstruosités des cellules acantholytiques.

La maladie de Darier se caractérise par une acanthose de certaines cellules malpighiennes mais aussi par une kératinisation prématurée de certaines cellules épidermiques, et pour cette raison a été class e par Darier dans le cadre des "dyskératoses". Cette affection constitue une dermatose chronique régionale, fréquemment symétrique dont les localisations électives sont souvent les mêmes que dans le Pemphigus Chronique Bénin Familial. Malgré les différences dans leur aspect symptomatique, les deux maladies ont beaucoup de points communs : leur bénignité, leur localisation, leur caractère familial, leurs associations chez les mêmes malades et enfin l'effet favorable de la vitamine A, dans certains cas.

III - HISTORIQUE

Le Pemphigus Bénin Familial a été décrit pour la première fois par GOUTEROT en 1933, comme étant une "forme de transition entre la maladie de Darier et le Pemphigus Bénin Familial", mais on peut hésiter à identifier cette forme nettement bulleuse, congénitale et généralisée à la forme typique et plus fréquente décrite par les thèses Hailey.

En 1937, paraît une autre observation Allemande de HÜBNER (88) cité par BALTER (5) et, en 1938, une observation nord-américaine due à J. RICHARD ALLISIN et cité par Hailey-Hailey eux-mêmes (71).

En Avril 1939, les frères Hugh et Howard HAILEY (86) publièrent l'observation de deux frères âgés de 38 et 35 ans qui, depuis l'âge de 26 ans et de 28 ans, étaient atteints d'une dermatose vésiculo-bulleuse identique et récidivante et l'ont nommé le Pemphigus Chronique Bénin Familial.

L'affection dura pendant plusieurs mois ou années, coupée par des périodes de repos. L'état général resta bon. Les caractères histopathologiques étaient les suivants : formation de vésicules et de bulles intra-épidermiques avec des phénomènes de dyskératose, oedème des cellules épineuses, infiltration lymphocytaire modérée du derme, hyperkératose sur l'emplacement des bulles, séparation des couches externes de l'épiderme stratum granulosum. HAILEY-HAILEY montrèrent leurs coupes (lésions nouvelles et lésions anciennes de chacun des deux malades) à cinq histopathologistes et à un certain nombre de dermatologistes. Trois sur cinq des histopathologistes posèrent un diagnostic précis de Pemphigus, les deux autres déclarèrent simplement qu'il s'agissait vraisemblablement d'un pemphigus. Par contre, tous les dermatologistes affirmèrent qu'il s'agissait de coupes de maladie de Darier. Du point de vue étiologique, ils cherchèrent une cause possible à cette affection. Ils éliminèrent successivement une intoxication par ingestion de produits chimiques, une infection locale streptococcique, une irritation locale par frottement, par exposition à la lumière solaire, par produits toxiques, la possibilité enfin d'une anomalie anatomique prédisposante.

PELS et GOODMAN (Mars 1939, 146) avaient publié antérieurement un cas de maladie de Darier avec vésiculation, à topographie plus disséminée, qu'ils identifièrent ensuite aux cas Hailey-Hailey en tant que formes bulleuses de la dyskératose folliculaire. Dans leur article sur l'observation qu'ils rapportaient, ils avancèrent l'opinion que les formes bulleuses de la maladie de Darier ne sont pas des formes anormales ou compliquées secondairement mais une conséquence du mécanisme pathogénique de la maladie et prétendirent que le caractère histologique le plus net de la maladie de Darier n'était pas la présence de grains ou de corps ronds, mais bien l'acanthose et les ruptures qui se forment dans le corps muqueux au niveau des cellules basales. AYERS et ANDERSON (4) quelques mois après celle de Hailey-Hailey, rapportaient cinq observations semblables dont 4 familiales, sous le terme " recurrent herpetiform dermatitis repens ".

PELS et GOODMAN assimilèrent le cas de Hailey et leur observation à la maladie de Darier. H. Hailey et H. Hailey, refusant toute assimilation à la dyskératose folliculaire, défendirent l'autonomie de leur maladie dont ils donnèrent une description plus détaillée à l'aide d'un nouveau cas typique en 1940 dans le Southern Medical Journal.

Dès lors, dans les années qui suivirent 1939, naquirent spécialement parmi les dermatologistes Américains, de nombreuses controverses concernant la position nosologique exacte du Pemphigus Chronique Bénin Familial.

Depuis les premières publications, plus de trois cents cas de Pemphigus Chronique Bénin Familial ont été publiés dans la littérature. Plusieurs de ces observations ont donné lieu à des discussions sur l'autonomie de l'affection, discussions développées dans la thèse de CUZIN (34) (Paris 1954) et CHABEAU (23) (Lyon 1967). Pour les uns, les lésions bulleuses épidermiques acantholytiques leur faisaient rapprocher l'affection du pemphigus ou de l'épidermolyse bulleuse; pour les autres, elle était considérée comme une maladie de Darier bulleuse, car parfois on trouvait outre l'hyperplasie de la couche basale, des grains et des corps ronds. D'où les uns tenant de la théorie uniciste et les autres tenant de la théorie dualiste.

Enfin, dans certains cas, la présence à la fois des lésions papuleuses du Darier et des lésions bulleuses du Pemphigus de Hailey-Hailey, avec confirmation histologique de deux types de lésions, compliquèrent encore le cadre nosologique de l'affection. En effet, en 1950, FINNRUD et SZYMANSKI (58) rapportent un tel cas. De même, BOLLGERT (M) et LEVY (G) (10) en 1954.

BAZEX et DUPRE, 1959 (6) ont aussi publié le cas d'un sujet dont la maladie de Darier typique évoluait par poussées bulleuses mais uniquement en été et à l'occasion de traumatismes légers. La structure histologique montrait l'abondance des phénomènes dyskératosiques.

BOULLE (S), BOULLE (M) et DUPERRAT (M.B) 1951 (12) rapportent une intéressante observation d'un cas de dermatose prurigineuse chez une femme de 45 ans, évoluant depuis 15 ans au cou et aux aisselles ainsi qu'à la région vulvaire. Aux aisselles: lésions papuleuses qui seraient permanentes; à l'aisselle gauche et au cou : lésion bulleuse survenant par poussées. L'aspect clinique est celui d'une maladie de Darier localisée alors que le cytodiagnostics et l'histologie portant sur les bulles sont plutôt en faveur d'un Pemphigus Bénin Chronique. Les auteurs ne tranchent pas le problème est-ce une maladie de Darier localisée ou est-ce un Pemphigus de Hailey-Hailey ? Ils rappellent que bon nombre d'auteurs Américains pensaient que le Pemphigus Chronique Bénin Familial n'était qu'une forme localisée de la maladie de Darier.

En 1951, GOUGEROT, CARTEAUD et LEMAIRE (75) ont publié un cas qui fût repris par DUPERRAT dans la thèse de CUZIN (34) le malade fit plusieurs poussées de la maladie de Darier (diagnostic histologique par SEZARY). En 1951, le Professeur GOUGEROT l'interprète comme une forme de transition entre les variétés locales de Hailey-Hailey et les variétés disséminées du Pemphigus Chronique Bénin Familial qu'il avait décrites. Pour le Professeur DEGOS, il s'agissait d'une forme bulleuse de la maladie de Darier comme le prouvaient les examens histologiques pratiqués par le Docteur SEZARY. Le Professeur DUPERRAT soulignait l'importance de l'acantholyse et l'absence de dyskératose.

En 1960, le Professeur DEGOS et le Docteur CIVATTE (51) publient un nouveau cas de la maladie de Hailey-Hailey chez une femme de 64 ans. Sur la face latérale droite du cou et aux aisselles les lésions sont typiques de la maladie de Hailey-Hailey. Par contre, aux plis génito-cruraux l'aspect est plus sec, en nappe papulo-kératosiques; en bordure des placards un examen attentif révèle l'existence de papules

cornées semblables à celles de la maladie de Darier. Histologiquement les lésions bulleuses du cou et de l'aisselle montrent l'image habituelle du Pemphigus Chronique Bénin Familial. La lésion papuleuse de la cuisse a l'aspect typique d'une maladie de Darier avec des clivages en forme de fentes et de très nets phénomènes dyskératosiques. Ainsi, ces deux aspects cliniques répondent à des images parallèles de l'une et de l'autre affection.

En 1965, DEGOS, GUILAINE et CIVATTE (43) eurent un cas similaire. Il s'agissait d'un garçon de 18 ans qui présentait depuis l'âge de 6 ans des lésions ayant débutées par des verrues planes. Plus tard, apparaissent au niveau des aisselles, des régions inter-mammaires, des tempes et derrière les oreilles, des papules kératosiques verruciformes. Bien plus tard, vers 15 ans, apparaissent encore des lésions tout à fait différentes au niveau des faces latérales du cou, dans les plis sous-mammaires; nappes exzématiformes et suintantes, prurigineuses et évoluant par poussées de plusieurs mois, entrecoupées de rémissions.

Lorsque les auteurs examinèrent ce malade, ils notèrent aux faces latérales du cou, des placards érodés suintants, à la limite émiettée, avec par endroits des ébouches de bulle flasque : il existait aussi de petites fissures longitudinales. Le signe de NIKOLSKY était négatif. Au niveau des régions intermammaires la lésion semblable était associée à des papules kératosiques plus ou moins nettement folliculaires, de la grosseur d'une tête d'épingle. On notait des papules kératosiques analogues aux aisselles, aux tempes, derrière les oreilles; sur le dos des mains et des pieds : il existait de petites papules sèches verruciformes. L'oncle et le grand oncle maternels avaient une dermatose semblable, par contre, les trois frères étaient indemnes. La biopsie d'un élément sous-mammaire, d'aspect plus kératosique que suintant, montre l'image du pemphigus de Hailey-Hailey avec acanthose, nombreux villi sans signes nets de dyskératose.

LAUGIER (P) OPPERMAN, PAGEAUT et ELLENE (V) (115) ont publié l'observation d'une maladie de Darier évidente et diagnostiquée par plusieurs médecins au cours de différents séjours hospitaliers, avec des lésions dyskératosiques du tronc, des doigts et des mains. Les auteurs ayant revu le malade pour des manifestations très différentes faites de placards érosifs aux faces latérales du cou et dans les régions axillaires et inguinales, ont constaté l'extension de ces lésions et la transformation bulleuse des régions latérothoraciques et abdominales. Histologiquement, une lésion papuleuse du dos de la main montrait une image typique de la maladie de Darier, avec

kératinisation précoce et viciée des cellules malpighiennes et présence de nombreux corps ronds. Mais un élément du pli inguinal correspondait à l'image histologique de la maladie des Hailey.

HURIEZ, AGACHE et BOMBART, 1965 (89) eurent un cas de maladie de Darier qui, en un endroit avait l'aspect clinique et histologique du Pemphigus Chronique Bénin Familial. Il s'agissait d'un malade de 18 ans atteint, depuis l'âge de 14 ans d'une maladie de Darier très étendue mais classique et qui présentait à la base du cou un aspect très particulier; s'il n'y avait aucune lésion de type vésiculeux, on remarquait par contre, l'existence de zones d'apparence lichénifiées, à formation parallèles évoquant le pemphigus de Hailey-Hailey. La biopsie pratiquée à cet endroit montra une acantholyse s'étendant sur toute la hauteur du corps muqueux de Malpighi, avec un aspect de mur disloqué et des villis caractéristiques; la dyskératose était des plus discrètes, aussi une belle image plaiderait en la faveur du Pemphigus Bénin. Par contre, une biopsie pratiquée sur un élément de l'abdomen montre une abondante dyskératose.

L'observation de BUREAU, BARRIERE et LITOUX, 1965 (13) décrit un cas de maladie de Darier remontant à l'enfance localisée au cou et aux mains, aux aisselles et à l'abdomen. Il existait des troubles des phanères très caractéristiques de l'affection à type de cannelures, de striations et d'encoches sur les ongles. Vers 18 ans, les lésions ont pris un caractère suintant. Ce qui frappait c'était la distribution prédominante des lésions dans les plis. A leur périphérie on fit la biopsie d'une lésion papuleuse et d'une lésion suintante. La première évoquait la maladie de Darier, la seconde le Pemphigus de Hailey-Hailey.

Le cas rapporté par GANOR et SAGHER en 1965 (65) présentait à la partie supérieure du corps des lésions de pemphigus bénin chronique familial alors qu'à la partie inférieure existaient des lésions de dyskératose folliculaire concordant avec des images histologiques correspondantes.

De nombreux auteurs s'opposent à l'assimilation des deux maladies (HAILEY, AYERS et ANDERSON, FRANK et REIN, CREMER et PRAKKEN, DUPONT, MARGAROT, BOLGERT, DUPERRAT, LACROUX, CHAPUIS et CABANNE, DE GRACIANSKI, PALMER et PERRY, SANTOIANI, BELTRANI, JABLONSKA).

Pour WINER et LEEB (202) le Pemphigus Chronique Bénin Familial ne serait qu'un naevus épidermique tardif proche de la dyskératose de Darier.

LAPIERE (114) voit dans la forme bulleuse de la maladie de Darier un état de transition vers le Pemphigus Chronique Bénin Familial.

RYLL, NARDZEWSKI et SZCEPULSKA (65) proposent de diviser la maladie en trois variétés :

- la forme sèche et classique
- la forme vésiculeuse
- et la forme pemphigoïde à laquelle on doit rattacher le Pemphigus Chronique Bénin Familial.

Certains auteurs hésitent à prendre une position définie (HADIDA (84) LEVER, TIMSIT).

En revanche les arguments des unicistes (PELS et GOODMAN, REISS, ELLIS, MALI et ZON, FINNRUD et SZYMANSKY, HELLIER, GRUPPER, DEGOS, HEWITT) deviennent de plus en plus nombreux.

L'étude au microscope électronique, et plus particulièrement les travaux de WILGRAM, CAULFIELD, WALTER et LEVER, 1963 (201) ensuite PIERARD et KINT à Bruxelles, 1964, 1969 (147 et 155) et de NURNBERGER 1967 (141), apportent de nouvelles précisions

Le mécanisme initial de l'acanthose dans les deux maladies semble être à quelques nuances près, le même. Il consisterait en des troubles de kératinisation précoce au niveau du complexe desmosome-tonofibrilles (les tonofibrilles étant précurseurs de la kératinisation).

Dans la maladie de Darier des grains de kératohyaline apparaissent précocement à un niveau tout à fait anormal (corps muqueux de Malpighi et même déjà couche basale) les altérations sont constituées par l'apparition d'un matériel amorphe (hyaline) avec disparition plus ou moins complète des éléments figurés fibrillaires. On sait que la constitution des hyalines comporte des protéines fibreuses, des globulines de type sérique et des glucides en quantité assez faible. Autrefois ce processus d'hyalinisation était considéré comme irréversible, d'où le terme de dégénérescence hyaline. Les hypothèses pour la formation de la hyaline sont très diverses. Certains font intervenir les phénomènes immunologiques ou des états dysprotéiniques.

IV - OBSERVATIONS PERSONNELLES

1) L'AGE DE DEBUT DU PEMPHIGUS CHRONIQUE BENIN FAMILIAL EN RAPPORT AVEC LA MALADIE DE DARIER. (tableau comparatif page suivante)

Le début de la maladie de Gougerot Hailey-Hailey se situe en général après la puberté et à l'âge adulte.

Sur 18 cas observés dans trois familles par Hailey et Hailey, le plus précoce apparut à 8 ans, et le plus tardif à 22 ans.

CUZIN (34) sur 45 cas compte un seul avant 14 ans et 4 cas après 40 ans. 36 malades avaient vu leurs lésions apparaître entre 19 et 35 ans.

Pour PALMER et PERY (145) le maximum des cas se situe entre 15 et 20 ans, ensuite la fréquence diminue considérablement.

SANTOIANI (170) note que le début des premières manifestations se situe entre 15 et 40 ans, pour les trois quarts des malades entre 20 et 35 ans, pour la moitié, dans 9% des cas seulement, la maladie débute avant 15 ans.

CHABEAU (23) dans ses statistiques compte 10 cas avant 20 ans, 16 cas de 20 à 30 ans et 20 cas après 30 ans.

Notre statistique personnelle, faite sur 19 cas, nous a montré que l'âge moyen d'apparition des lésions typiques de la maladie de Gougerot Hailey-Hailey était de 44,4. L'âge d'apparition le plus tardif étant 65 ans, le plus précoce 18 ans. Une des malades (non citée dans le tableau) dont l'apparition des premières lésions a été plus précoce (8 mois) a présenté à l'examen anatomopathologique une image histologique discutée (ni acantholyse, ni dyskératose) -L.. Jacqueline n° 175 692.

Cependant la littérature signale 2 cas de lésions du Pemphigus Bénin Familial Chronique, apparues dans l'enfance, celui de GONCZOL (69) chez un enfant de 6 ans (les premières lésions étaient apparues 21 jours après la naissance) et celui d'un sujet de 20 ans qui aurait eu sa première poussée à 18 mois, la seconde à 6 ans la suivante au régiment, TEMINE (184).

TABLEAU COMPARATIF DE L'AGE DE DEBUT DE L'AFFECTION
DANS LE DARIER ET LE PEMPHIGUS BENIN FAMILIAL
(19 Observations)

NOMS	PRENOMS	N° DOSSIERS	DARIER TYPIQUE	PBF ATYP. ou DARIER BULL.	PBF TYPIQUE	SEXES
I...	Marcel	216 853		29		M
W...	Marcelle	211 935		57		F
M...	Louis	155 481	31	57		M
T...	Henri	146 174	29	60	62	M
H...	Martine	245 645	5	15	18	F
F...	Raphaël	229 072			26	M
R...	René	171 000			35	M
G...	Michel	223 379			25	M
L...	Denis	(Dr.Lépine)			60	M
M...	André	(Dr.Lépine)			30	M
M...	Robert	(Dr.Lépine)			50	M
P...	Jean	260 272			35	M
Q...	Serge	247 509			43	M
R...	Louise	269 936			64	F
L...	Béranger	262 056			48	M
V...	René	243 142			65	M
C...	André	258 172			44	M
DH...	Eugène	256 842			51	M
B...	Robert	282 087			55	M
					Moyenne :	
					44,4	

2) QUELQUES CAS D'ASSOCIATION DE MALADIE DE DARIER ET DU PEMPHIGUS BENIN FAMILIAL CHRONIQUE.

1ère Observation

- I... Marcel (n° 216 853) 37 ans, pas d'antécédents familiaux.

Depuis 7 ans $\frac{1}{2}$, le malade présente une lésion de la région inguinale, sous forme de placards de l'épiderme macéré, blanchâtre avec une bordure de bulles flasques. Le prurit accompagné revient par crises.

Les dernières années ce malade a eu des poussées d'éruption semblables à la face, sur le tronc, sur les bras. Ces crises sont accompagnées de prurit et de sensation de brûlure, nettement favorisées par la chaleur. Les poussées se reproduisent quelquefois à intervalles courts. Sur la face, on a noté l'absence de croûtes sur les papulo-vésicules qui donnent plutôt un aspect de verrues planes. Ces lésions atténuées par buckythérapie en 1961, reviennent en 1962, sous forme plus intense surtout dans la région inguinale et scrotale symétriquement. Ils durent pendant 2-3 ans, sans modifications nettes.. Par contre, des lésions au cou et aux aisselles ont guéri après l'application de la crème Dectancyl. A la dernière consultation, le 19 Janvier 1964, on a constaté une grosse amélioration de toutes les lésions, après deux mois d'Avibon et de Dectancyl.

L'évolution de l'affection est chronique, par poussées plus ou moins intenses avec une tendance à l'étalement au début de la maladie et une rémission nette à la fin. Les poussées semblent être favorisées par la chaleur. L'état général est bon.

La biopsie faite en 1962, démontre que la préparation comporte des phénomènes de clivage intra-épidermiques qui se font à la faveur d'une nette acantholyse ainsi que des phénomènes de dyskératose. Plusieurs foyers de clivage sont ainsi visibles, séparés les uns des autres par des bourgeons épidermiques intacts qui correspondent surtout à des follicules pileux.

Le clivage serait localisé en certains endroits très nettement dans la région suprabasale, mais la plupart du temps, il se prolonge très haut dans le corps muqueux. Les cellules malpighiennes acantholytiques sont parfois peu volumineuses mais ne présentent pas de monstruosité franches. Beaucoup d'entre elles sont dyskératosiques, de même d'ailleurs qu'un certain nombre de cellules malpighiennes non séparées

ne présentent pas de monstruosités franches. Beaucoup d'entre elles sont dyskératosiques, de même d'ailleurs qu'un certain nombre de cellules malpighiennes non séparées de leurs voisines.

Des cellules dyskératosiques se retrouvent dans la couche cornée qui est épaisse et partiellement parakératosique. Dans l'ensemble l'image est plutôt celle d'un Pemphigus Bénin Familial des Hailey qu'une maladie de Darier à cause de l'importance des phénomènes de clivage qui réalisent de véritables bulles intra-épidermiques. Cependant la basale épidermique est assez festonnée et à tendance dyskératosique.

La recherche des levures a été négative. Le traitement a débuté par l'Avibon 500 000 U tous les deux jours pendant deux mois, en plusieurs cures - résultats positifs mais les lésions reprennent dès l'arrêt du traitement.

En 1961, la buckythérapie fut appliquée à 20 cm, 3 fois 500 r à 8 jours d'intervalle.

Nouvelle poussée importante en 1962. Traitement Triameinolone, 4 comprimés pendant 6 jours, Tetracycline : 1 g en diminuant les doses tous les 8 jours (cure de 24 jours).

On a essayé aussi le Cortancyl (4 comprimés par jour en diminuant les doses) et la Nivaquine (3 comprimés à 0,10 g/j) mais les résultats n'ont pas été favorables. Même la Méthioramine (1 injection intraveineuse) n'améliore pas les lésions. Seul l'Avibon et la Thiomamine ont supprimé le prurit. L'application de Dec-tancyl-pommade soulage le malade et l'éruption régresse.

CONCLUSION : Il nous semble qu'on peut considérer ce malade comme une association de Pemphigus Bénin Familial Chronique avec la maladie de Darier.

.../...

2ème Observation

- W... Marcelle (n° 211 935) âgée de 70 ans, sans profession, sans antécédents familiaux.

Depuis l'âge de 57 ans elle présente des lésions sur les faces latérales du cou, des aisselles, des aines, sur les plis cruro-généaux. Ce sont des papulo-pustules, parfois petites bulles circonscrites. Dans la région sous-mammaire existe une plaque d'épiderme verrouillé dont l'image clinique ressemble à des lésions de Pemphigus Bénin Familial Chronique.

L'évolution de la maladie est chronique, par poussées surtout en été.

L'étude histologique de la lésion bulleuse du cou montre un clivage intra-épidermique par acantholyse, sans cellules monstrueuses et avec très peu de phénomènes de dyskératose. La grande taille de la bulle et l'absence de villosités épithéliales correspondent à l'image habituelle du Pemphigus Bénin Familial Chronique. La lésion bulleuse de l'aisselle droite montre un décollement de taille beaucoup plus petite, encore dû à un clivage intramalpighien, relativement haut situé. Au-dessus existe une sorte de squame-croûte épaisse, imbibée de sérosité. Il n'y a pas de phénomènes nets de dyskératose. C'est l'étude histologique de la lésion papuleuse de la cuisse gauche qui montre l'aspect le plus proche de la maladie de Darier, à cause du clivage en forme de fentes plus qu'en forme de cavités, à cause de la tendance à former des villosités épidermiques et surtout à cause des phénomènes de dyskératose qui sont beaucoup plus nombreux sur les deux coupes précédentes.

L'état général de la malade est bon. Le Pemphigus Bénin Familial Chronique chez Mme W... a été associé à un ulcère de jambe. Elle a été traitée pendant trois mois par l'Aravit en dragées de 50 000 U, à raison de 3 dragées par jour, localement avec lotion ichtyolée à 4 %, acide salicylique à 1 %, pâte acide astier.

CONCLUSION : Notre malade associe cliniquement et histologiquement les aspects de Pemphigus Bénin Familial Chronique et de dyskératose de Darier. Son cas a été publié comme tel à la société de Dermatologie (13 OCT. 1960).

3ème Observation

MER... Louis (n° 155 481) 57 ans. Aucun antécédent familial.

Le début de la maladie remonte à l'âge de 31 ans par un intertrigo aux deux aines et aux deux aisselles (étant militaire). La lésion fut prurigineuse et rouge, aucun traitement n'a apporté d'amélioration. A cette époque, il a été soigné par le Professeur SEZARY et le Docteur DUCOURTIEUX et le diagnostic clinique a été celui de la maladie de Darier. Il n'existait aucune lésion bulleuse mais seulement des placards végétants aux aisselles et aux aines. L'examen histologique pratiqué par LEVY COBLENTZ a confirmé le diagnostic de maladie de Darier.

En 1951, par une nouvelle poussée, les lésions ont envahi l'ombilic. Les lésions des aines sont devenues brunâtres. Le signe de Nicolsky a été positif autour des lésions. Les placards sont végétants avec une zone bulleuse à la périphérie marquée par une petite lisière rouge inflammatoire. Sa surface est suintante. A la face interne des bourses il existe de grosses papules de 8-10 mm de diamètre, pas prurigineuses, sans le signe de Nikolsky. L'ensemble des lésions est sensible et légèrement douloureux au frottement. Aux aisselles les lésions sont moins marquées et il n'y a qu'une pigmentation annulaire centrante une zone blanche cicatricielle (électrocoagulation). A la partie supérieure de l'aisselle gauche, on retrouve un placard végétant bulleux de 20-23 mm avec le signe de Nikolsky positif. A l'ombilic un placard pigmenté végétant évoluant par poussées bullo-végétantes. Sur la face latérale du cou une plage pigmentée avec signe de Nikolsky positif. Les rebords des lésions sont légèrement circinés. A cette époque la biopsie inguinale (GOUGEROT 1951) montre des lésions suintantes en surface, des squames alternativement ortho et parakératosiques avec présence de nombreux grains et quelques corps ronds. L'épiderme est légèrement épaissi. Les fentes siègent à la partie profonde de l'épiderme, mais en réalité il existe un ébranlement de toute l'épaisseur du corps de Malpighi dont les cellules sont, par place, totalement disloquées. Lorsque la fente est linéaire, il ne reste plus qu'une seule assise de cellules basales collées au derme. Ce dernier est plutôt fourni en mélanine. Les papilles dermiques sont tout à fait saillantes formant des "villi" extrêmement nets. Dans le derme on constate la présence d'infiltrats leucocytaires autour des capillaires.

Traitement - en 1943, les placards végétants des aisselles sont détruits partiellement par électrocoagulation. En 1951, vitamine A à haute dose sans résultat. Moranyl mal toléré. En 1951, radiothérapie des placards végétants et cortisone.

S'agit-il d'une forme bulleuse de la maladie de Darier ou d'une transmission en Pemphigus Bénin Familial ?

4ème Observation

F... Henri (n° 146 174) âgé de 62 ans, travaille dans l'emballage, présente depuis plusieurs années une dermatose chronique ayant débutée en 1926 aux jambes. Son fils a une maladie semblable.

Au début, formation de petits éléments avec une tendance extensive. En 1940, poussée importante avec apparition de nouveaux éléments aux chevilles, aux pieds, aux cuisses et à la verge, plus tard dans la région épigastrique. Il s'agissait de petits éléments arrondis, parakératosiques, rarement confluent, de la taille d'une lentille. En 1946, de nouveaux éléments sont apparus sur le bras gauche. En 1957, il y a généralisation avec caractère typiquement hyperkératosique. Les deux mains sont parsemées de verrues planes, à peine saillantes érythrocyanosées (à cette époque hospitalisation deux fois).

En 1960, nouvelle poussée extensive avec l'apparition de nouveaux éléments au cou (faces latérales et dorsales) et au niveau du dos où les lésions sont accumulées, extensives. Les lésions du cou et du tronc sont des papules cornées typiques de la maladie de Darier. Dans les régions inguinales les éléments kératosiques prennent un type verruqueux en nappe à bords irréguliers.

On constate en plus une lésion au niveau de la voûte palatine (éléments nummulaires plus ou moins confluent).

A la dernière consultation en Mars 1965, on constate une aggravation importante surtout au niveau des jambes, sous forme de placards végétants, couverts de croûtes jaunâtres, purulentes, à odeur nauséabonde. La région hypogastrique est couverte de papulo pustules kératosiques.

Par ailleurs, le malade a présenté un ulcère de l'estomac et un rhumatisme chronique, ainsi qu'une poly-adénopathie.

L'évolution de la maladie est donc nettement extensive, exagérée par des poussées hivernales.

Deux biopsies, faites en 1960, de la région des aines et des flancs ont montré l'image de Darier avec fentes suprabasales, avec phénomènes de dyskératose et présence de grains et de corps ronds. Ces lésions sont plus importantes sur l'un de nos deux prélèvements qui correspondent cliniquement à une lésion bulleuse. En Février 1964, la biopsie d'une lésion verruqueuse de la main découvre un décollement bulleux qui se fait à la partie profonde suprabasale du corps muqueux de Malpighi, décollement fait par acantholyse avec quelques cellules acantholytiques sur ce prélèvement. Le diagnostic histologique serait plus en faveur d'un Pemphigus Bénin Familial Chronique que d'une maladie de Darier.

En Mars 1964, deux biopsies ont été examinées. La première effectuée au niveau de la cuisse montre une très belle image de la maladie de Darier. La seconde pratiquée au niveau de la main montre des lésions beaucoup moins importantes. Il a fallu en effet diviser le bloc en séries pour retrouver un petit clivage intra-épidermique se faisant là encore, dans la région suprabasale. Par contre, au niveau de ce prélèvement il n'a pas été mis en évidence de lésions dyskératosiques.

Examens de laboratoire :

- F.N - Hémoglobine 90 %, hématies 4 825 000, leucocytes 11 500
- dosage du carotène 35 %
- dosage de vitamine A 92 U %
- urée sanguine 0,25 g/l
- glycémie 0,75 g/l.

L'état général du malade, exceptée une gêne fonctionnelle provoquée par la dernière poussée a toujours été bon.

Traitement - rayons ultraviolets, sans résultat. Vitamine A, intra-veineuse, mal tolérée. Per os bien tolérée avec une nette amélioration (150 000 U/j) Antibiotiques Tétracycline, localement vaseline salicylée, bains de permanganate.

CONCLUSION : Notre malade présente donc une maladie de Darier typique sur le tronc, particulière par les lésions de la voûte palatine et l'intensité des lésions des membres inférieurs en nappes verruqueuses surinfectées avec une tendance à la suppuration et prolifération, l'aspect histologique de verrues planes, avec fente suprabasale sans dyskératose rappelle une image de Pemphigus Bénin Familial Chronique de Hailey-Hailey.

5ème Observation

HAB... Martine (n° 245 645) 18 ans, présente une affection cutanée dont le début remonte à l'âge de 5-6 ans. Dans sa famille, on note quelques cas de même maladie.

Les premières lésions ont été notées au niveau du dos des mains et du dos des pieds et réalisaient un aspect de verrues planes, puis dans les années qui ont suivi, des papules kératosiques "verruciformes" sont apparues au niveau des aisselles, du tronc (régions inter-mammaires), régions rétro-auriculaires et tempes. Ces lésions n'entraînent aucun trouble fonctionnel et étaient relativement stables.

C'est seulement depuis 5 ans que de nouveaux éléments sont apparus au niveau des faces latérales du cou, sous les seins et au niveau des aines. Des nappes eczématiformes, suintantes et contrairement aux lésions précédentes évoluant par poussées de plusieurs mois, entrecoupées de rémissions, nous rappellent l'image du Pemphigus Bénin Familial Chronique. Le prurit et la sensation de brûlure ont entraîné de la gêne fonctionnelle. Les traitements locaux prescrits par différents médecins ne l'ont nullement améliorée, par contre, la vitamine A a amené des rémissions.

L'examen clinique fait en 1964 montre :

1) des placards érodés à limites nettes, suintants, occupant la face latérale du cou, la région sous-claviculaire, plus marquée à gauche qu'à droite. L'existence de petites fissures longitudinales et par endroits des ébouches de bulles flasques. Le signe de Nikolsky est négatif.

.../...

2) un placard de même type, mais beaucoup plus petit et moins suintant est noté dans la région inter-mammaire mais là, les lésions érosives s'associent à des papules kératosiques de la taille d'une grosse tête d'épingle, séparées les unes des autres et s'étendant latéralement de chaque côté dans les sillons sous-mammaires.

3) au niveau des aisselles, de la région rétro-auriculaire et des tempes, des papules kératosiques plus ou moins nettement folliculaires de même type, sans grande tendance à la confluence.

4) au niveau du dos des mains à un moindre degré, au dos des pieds de petites papules sèches verruciformes.

La biopsie d'un élément sous-mammaire d'aspect plus kératosique que suintant nous a montré une image typique de maladie de Hailey-Hailey.

L'examen histologique montre la partie la plus profonde du corps muqueux de Malpighi, une acantholyse. La séparation des cellules acantholysées forme de petites fentes intra-épidermiques. Les cellules acantholysées ne présentent aucune altération dégénérative. On ne voit pas d'éléments dyskératosiques nets. La papille dermique présente d'assez nombreux "villi".

Dans cette observation, nous avons vu un tableau d'une association indiscutable de la maladie de Darier et du Pemphigus Bénin Familial Chronique.

3) DISCUSSION

Le nombre restreint de nos observations personnelles sur la maladie de Darier, ne nous permet pas de tirer des conclusions sur la moyenne d'âge de début d'apparition de cette maladie. Cependant, de nombreux auteurs sont d'accord pour situer l'âge de début dans l'enfance et l'adolescence (40).

Par contre, comme nous l'avons déjà montré, le début de la maladie de Gougerot Hailey-Hailey se situe, en général, après la puberté et à l'âge adulte. En effet, dans notre tableau, la moyenne d'âge de nos 19 malades est de 44,4.

D'autre part, fait extrêmement curieux et digne d'attention, nous avons observé un cas où l'apparition de la maladie de Darier a eu lieu à 29 ans (146 174) donc bien après l'adolescence et c'est justement dans ce cas là qu'est apparue une maladie de Hailey Hailey atypique avec dyskératose, à 60 ans, suivie d'un Hailey-Hailey typique à 62 ans.

Parallèlement, lors d'un Darier ayant débuté vers 5 ans (245 645) le même phénomène d'un Hailey-Hailey dyskératosique est apparu à 15 ans, suivi d'un Hailey-Hailey typique à 18 ans *.

Ce parallélisme d'évolution est un argument en faveur de la théorie uniciste suivant laquelle la lésion histologique initiale serait très voisine.

Par contre, les différences cliniques et histopathologiques seraient la conséquence d'une réactivité tissulaire différente conditionnée en grande partie par la différence du métabolisme cellulaire et général entre un organisme en pleine croissance et un organisme où les processus cataboliques l'emportent.

* Nous sommes en droit de penser que le cas de Mr. M... Louis (155 481) qui a fait un Darier à 31 ans (déjà très tardif pour la moyenne d'âge de cette affection) et qui, à l'heure actuelle à 57 ans, présente une image histologique imprécise (Darier bulleux ou Hailey-Hailey dyskératosique) peut très bien dans quelques années devenir un Hailey-Hailey typique qui serait alors tardif pour l'âge moyen du Pemphigus Bénin Chronique Familial.

V - RAPPORTS du PEMPHIGUS BENIN FAMILIAL CHRONIQUE avec la MALADIE de DARIER.

1) DONNEES CLINIQUES

La symptomatologie de la maladie de Gougerot Hailey-Hailey et la maladie de Darier varie selon les malades, selon les circonstances d'évolution et le traitement.

Les descriptions cliniques ont été largement traitées dans de nombreuses publications et dans deux thèses qui ont été faites sur ce sujet (CUZIN, 1969 (34), CHABEAU, 1967 (23), Mme HOFF, 1968 (91).

Dans ce chapitre nous nous occuperons uniquement des rapports cliniques entre les deux maladies.

a) Lésion élémentaire

Contrairement à la maladie de Darier la lésion initiale du Pemphigus Chronique Familial paraît constituée :

- "tantôt, de bulles assez larges, inégales de 3 à 30 millimètres de diamètre, disséminées sur tout le corps, comme dans la forme de type Gougerot (GOUGEROT, ALLEE) 1933 (72),

- "tantôt, d'une petite vésiculo-bulle isolée (sur peau saine ou légèrement rosée) ou une éruption limitée et groupée de taches érythémateuses ou papulo-vésiculeuses parfois précédées de prurit comme la forme de type Hailey-Hailey (1939)" DEGOS (40).

" La vésiculo-bulle de quelques millimètres de diamètre est au début plus ou moins flaccide avec un toit finement plissé ou ridé. Son contenu est clair, se troublant peu à peu pour devenir plus ou moins purulent. La bulle se rompt rapidement, laissant apparaître une surface érodée, rouge, humide, bordée par une fine collerette desquamative. Cette érosion exsude du sérum qui se coagule à l'air libre et recouvre l'emplacement de la vésicule d'une croûte jaunâtre d'aspect malicérique, rappelant l'impétigo. Cet aspect le plus évocateur se situe le plus souvent sur les faces latérales du cou près de la nuque. C'est dans cette région qu'on identifie le mieux les petites bulles flasques caractéristiques ".

Les bulles et les érosions se multiplient, suivant la description de DEGOS, surtout à la périphérie de la lésion. Ainsi se constitue un placard bien limité, à contours circulaires de quelques centimètres de diamètre, rouges et crouilleux : il est plus ou moins fissuré et suintant, superficiel, peu ou pas infiltré. Elles sont comme minées par en dessous avec quelques soulèvements polycyténuaires flasques. Le prurit est fréquent

" Dans certains cas le placard sèche rapidement et s'efface en deux ou trois semaines. Plus souvent, alors qu'il a tendance à se cicatriser dans son centre, il continue à s'étendre périphériquement dessinant des axes, des cercles et des festons dont l'aspect rappelle celui d'un impétigo circiné, d'une trichophytie ou d'une dermatite herpétiforme ".

" Dans la région inguino-crurale et aux aisselles, le placard forme une large nappe humide et croûteuse uniforme. Il semble un intertrigo banal, bien qu'il s'en distingue par son extension régulière ou serpiginieuse sur la peau environnante, à la place interne des cuisses, au pubis, au bas de l'abdomen, à la région génito-rénale. Les bulles sont souvent peu apparentes ou ne se perçoivent qu'à la limite et au voisinage des placards pouvant évoquer une dermo-épidermite infectieuse, une dermatite à levures ".

" Mais un des signes les plus évocateurs, et sur lequel n'insistent pas la plupart des descriptions, est la présence de petites fissures en rhagades multiples, souvent parallèles entre elles et orientées suivant un des axes de la plaque. Les érosions linéaires discontinues sont ~~rouges~~ ou un peu purulentes " DEGOS (40).

En cas d'association de lésions du Pemphigus Bénin Familial Chronique avec la maladie de Darier, les lésions érosives sont accompagnées de papules kératosiques de la taille d'une grosse tête d'épingle, séparées les unes des autres et s'étendant latéralement de chaque côté dans les sillons sous-mammaires comme chez une des malades observés, melle H...Martine n° 245 645. Cette malade présente au niveau des aisselles, de la région rétro-auriculaire et des tempes, des papules kératosiques plus ou moins nettement folliculaires de même type sans grande tendance à la confluence. La même malade, au niveau du dos des mains et à un moindre degré au dos des pieds, présente de petites papules sèches, verruciformes criblant la région métacarpophalangique du dos des phalanges.

Les complications infectieuses sont très fréquentes. Les surinfections à streptocoques, staphylocoques, peuvent modifier les lésions primitives réalisant un aspect de l'impétigo intertrigo (RUSSEL et ANDERSON, TEMINE, BURNS et REED, cités dans CHABEAU (23) ou une éruption généralisée de type zona-varicelle comme MASCARO (126) en a décrit en 1967, chez un malade porteur de Pemphigus Chronique à la suite d'une vaccination anti-variolique.

La localisation dans le follicule pileux a été signalée chez une de nos malades R... Louise n° 269 236.

Le signe de Nikolsky est assez souvent mis en évidence au voisinage des placards, il peut persister dans la région entre les poussées. Par contre, il ne s'observe pas sur le reste des téguments bien que la fragilité de la peau, révélée sur des lésions coexistantes d'eczéma et de psoriasis (CHORZELSKI, 1962).

" Il faut insister sur les cas de coexistence, autour ou à distance du placard du Pemphigus Bénin Familial, de papules kératosiques, type maladie de Darier. Cette association lorsqu'elle correspond à des images histologiques parallèles de l'une et de l'autre de ces affections, est un argument en faveur d'une théorie uniciste " DEGOS, 1965 (43).

La lésion élémentaire de la maladie de Darier, dans les cas les plus typiques, paraît être une papule kératosique de la dimension d'une tête d'épingle à celle d'une lentille. Ces papules débuteraient par de toutes petites élevures punctiformes, brillantes et de couleur normale (J. DUFORT) qui se recouvrent ensuite d'une croûte cornée d'un brun grisâtre. Elles se multiplient et deviennent confluentes.

Les papulo-croûtes sont plus ou moins saillantes, souvent coniques et d'aspect folliculaire, mais certaines sont aplaties, parfois assez larges et étalées " DEGOS (40).

" La formation cornée est adhérente et quand on arrache à la curette on constate qu'elle est enchâssée dans une dépression infundibulaire, le genre des lésions est décrit par le professeur M. DEROT et F. DAUCHY comme une lésion typique de la carence en vitamine A (M. DEROT et F. DAUCHY, 1966 (53). Cette dépression représente un orifice pilo-sébacé dilaté d'où sort parfois l'ébauche d'un poil. Sous la partie centrale plus épaisse de la croûte se détache un petit prolongement conique de consistance semi-molle et jaunâtre, d'aspect sébacé.

" En réalité, le type papulo kératosique et folliculaire de la dermatose n'apparaît habituellement pas à première vue et ce sont plus la disposition générale de l'éruption, la teinte brune et l'émiettement des plaques, le caractère verrucoïde de leur surface qui font poser le diagnostic".

" Au début en effet, il s'agit souvent d'une simple modification de la couleur et de la texture de la peau qui, sur une région (cou), devient sale et rugueuse. Les formations cornées confluent en placards verruqueux".

" Très fréquemment on rencontre des taches pigmentées lenticulaires ou de larges nappes jaune-brunâtres, bien limitées, souvent associées aux nappes papulo-croûteuses. Elles siègent habituellement au voisinage des éléments papulo-kératosiques.

On a signalé des mélanodermies diffuses et généralisées. Beaucoup plus rarement ont été notées des taches achromiques précédant des efflorescences kératosiques (H. NEUMANN).

Les verrues planes du dos des mains ou les lésions à type de verrues planes sont si fréquentes qu'elles figurent ~~dans~~ la symptomatologie de la maladie de Darier. Mais elles figurent aussi dans la symptomatologie de l'avitaminose A (53). En nombre variable, ces éléments ont exactement l'aspect de verrues planes. On admet généralement qu'il s'agit bien des lésions de la maladie de Darier, bien que leur structure dyskératosique soit inconstante (A. CIVATTE).

Le prurit est rare. Les formes cliniques peuvent être nombreuses : On a noté des formes séborrhéiques (région médiathoracique), l'ésion lichénoïdes à peine kératosiques, formes hypertrophiques, formes pauci-lésionnelles, la dyskératose folliculaire isolée en petite tumeur solitaire, formes systématisées en bandes ou même zoniformes.

Certaines formes topographiques donnent lieu à une symptomatologie un peu particulière.

Au cuir chevelu, à côté des placards de papulo-croûtes folliculaires typiques, on constate, soit de petites élevures cornées spinulosiques, soit des nappes croûteuses épaisses et étendues, recouvrant des surfaces "vermoulues" parfois suintantes et impétiginiformes, soit beaucoup plus exceptionnellement un aspect cérébriforme ".

Aux mains et aux pieds, les lésions forment un aspect de kératose ponctuée et celui d'une parakératose de Mantoux. La kératodermie peut être diffuse, squamo-verruqueuse. Les ongles sont souvent striés longitudinalement, friables, cassants, leur bord libre peut être soulevé par une hyperkératose dure et molle (LEITNER); une pachyonychie (ANDREWS) des "ongles en cuillers" de teinte brune (CANIZARES), des hyperkératoses périungueale et des périonyxis inflammatoires ont été signalés " DEGOS (40).

Dans les régions des plis, aux aisselles, à la région inguino-cruro-génitale, au pli interfessier, entre les orteils, on observe des formes végétantes et pustulo-bulleuses.

Ce caractère pustulo-bulleux peut parfois se généraliser et remplacer les lésions typiques de la maladie de Darier. Cet aspect clinique rapproche la maladie de Darier du Pemphigus Bénin Familial Chronique.

" Les muqueuses sont diversement atteintes. FABRY et HALLOPEAU 1896 ont décrit la localisation buccale, palatine. Sur la face interne des joues, on peut constater des efflorescences blanchâtres punctiformes ou lenticulaires, parfois papuleuse ou ombiliquées avec un point noir central, isolées ou coalescentes ".

Dans la maladie de Hailey-Hailey, on peut aussi rencontrer des lésions buccales sous forme de lésions blanchâtres punctiformes localisées au palais, gencives, comme nous l'avons observé dans la forme généralisée chez une de nos malades R... Louise n° 269 936. (La lésion caractéristique de Hailey a été confirmée histologiquement).

Pour la maladie de Darier, la langue peut être villeuse (Darier) ou fissurée avec des sillons obliques partant de la ligne médiane (PAYENNE, VILLE et CAILLEAU) blanche et chagrinée, ponctuée de points rouges (ENTHYBOULE). L'atteinte de la muqueuse pharyngienne et même oesophagienne a été signalée (BRUNAUER) ainsi que celle de la conjonctive (HADIDA). Les lésions des muqueuses génitales ou ano-rectales, sous forme de papules rosées molles sont exceptionnelles (PHATINOS) ".

Monsieur le Professeur DEGOS a publié le premier cas de la localisation bronchopulmonaire de la maladie de Darier. D'autres observations similaires ont été rapportées (TOSTI, 1953, R.W. MULLER, 1959, MEZARD et VERMENOUEZE, 1961) DEGOS (40).

b) Localisation

Le Pemphigus Bénin Familial Chronique est une dermatose le plus souvent localisée particulièrement à la partie latéro-postérieure du cou, aux aisselles, à la région inguino-crurale, au pourtour de l'anus. Mais parfois elle peut être disséminée comme dans le cas de Gougerot 1933 (72), PELS et GOODMAN (146) LUDY et AYERS (cités dans DEGOS (40)). Dans le service de dermatologie de Saint-Louis nous avons également observé un cas de Pemphigus Bénin Familial Chronique débutant par la localisation vulvaire et se généralisant au cuir chevelu, conque de l'oreille gauche, muqueuse buccale, gencives (R... Louise n° 269 936). Cette malade a aussi présenté des perturbations métaboliques avec urée élevée et troubles hépatiques. Les localisations atypiques ont été signalées par de nombreux auteurs (GRUPPER, 1961 (79), MASCARD (126), SANTOIANI (169), CANIZARES (19) GÖNCZÖL (69) LYLES (119) PIERARD et KINT (147), FASCAL et SAN RAFAËL (59), HABER, FORMAN (82) GRUPPER (78), BELTRANI (9), ROSENTHAL (164), HUBNER (88), GOMEZ et ORBANEJA (68),

FISCHER et NIKOLEWSKI (60), SCHNEIDER, FISCHER, WIEHL (173). Elles reproduisent souvent les localisations de la maladie de Darier. Ainsi CANIZARES (19) signale un cas localisé au cuir chevelu avec une extension aux creux axillaires, aux plis inguinaux. GOUGEROT (72) signale une localisation au front, LYLES et CANIZARES signalent un cas à localisation rétro-auriculaire, PIERARD et KINT (147) observent une lésion de Pemphigus Chronique Familial à la barbe, HUBNER (88); GOMEZ et ORBENAJA (68) FISCHER et NIKOLEWSKI (60) publièrent un cas à localisation aux muqueuses buccales et laryngées. L'image histologique de la maladie de Hailey-Hailey a été trouvée au niveau de lésions du palais et du larynx chez les malades de SCHNEIDER (172) FISHER et WIEHL 1966; FISCHER et NIKOLEWSKI trouvent les mêmes signes histologiques sur les lésions conjonctivales de leur malade. En 1967, CARPENTRER diagnostique le Pemphigus Bénin Familial sur la muqueuse anale de son malade. Un des cas du service, publié par le Professeur DEGOS, 1967 (42) présente l'image typique de la maladie de Hailey-Hailey sur la demi-muqueuse de la vulve et le conduit vaginal.

Les localisations cutanées électives de la maladie de Darier, telles que : régions ombilicale et sacrée, aines et aisselles ont été décrites aussi dans les localisations atypiques de la maladie des Hailey. En 1948, ROSENTHAL (164) publie un cas de localisation de Pemphigus Bénin Familial Chronique au scrotum, périnée, anus. FASCAL et SAN RAFAËL (59) signalent une lésion typique de la maladie Hailey-Hailey localisée à l'ombilic et la région péri-ombilicale, GRUPPER publie une localisation atypique aux espaces interdigitaux.

Le problème de l'association et de la succession des deux maladies chez un même sujet, mérite aussi d'être souligné.

Chez certains malades dont la maladie de Darier a été confirmée depuis l'enfance à plusieurs reprises, l'évolution de la maladie subit une modification. Les nouvelles poussées montraient des lésions tout à fait différentes apparaissant sous forme de nappes eczématiformes, suintantes. Contrairement aux lésions précédentes, elles évoluent par poussées de plusieurs mois, entrecoupées de rémissions. La vitamine A amène des rémissions. Parfois, sur les mêmes placards on trouve des lésions caractéristiques de la maladie de Hailey-Hailey et de la maladie de Darier. Ces cas se rapprochent beaucoup des observations publiées par FINNRUD et SZYMANSKY, S et M. BOULLE, des cas publiés par GANOR et SAGHER et des autres cas déjà exposés dans l'historique.

c) E v o l u t i o n

L'évolution de la maladie de Hailey-Hailey, bien qu'elle soit susceptible; comme la maladie de Darier, d'être favorablement influencée par la vitamine A, est classiquement différente dans ces deux affections.

Le Pemphigus Bénin Familial débute souvent à l'adolescence ou à l'âge adulte (entre 18 et 40 ans). Il évolue par poussées espacées souvent estivales durant quelques semaines à plusieurs mois. L'état général est bien conservé, cependant il s'y associe souvent des infections, des troubles hépatiques ou hormonaux. Habituellement son caractère est bénin, quoique la généralisation soit possible.

La maladie est essentiellement récidivante. Les périodes de rémissions spontanées varient largement suivant les sujets. La durée d'une poussée non irritée secondairement est d'ordinaire de 3 à 8 semaines.

Au début du cours de la maladie les rémissions sont en général assez longues et les malades ne présentent des lésions en activité que trois à quatre semaines, deux ou trois fois par an. Plus tard, les poussées se multiplient, deviennent parfois même subintrantes.

" Le passage à la chronicité est retrouvé très souvent (CHABEAU). PALMER et PERRY qui ont suivi 23 malades sur une période de vingt ans ont remarqué que les symptômes n'ont aucune tendance à diminuer avec l'âge. Pour DUPERRAT (Thèse de CUZIN) l'intensité des lésions va de pair en général avec l'ancienneté des lésions.

Dans de nombreux cas l'évolution est influencée par le rythme des saisons (GOLD, KREMER et PRAGGEN, DUPERRAT (Thèse de CUZIN). Dans tous les cas, l'été apparaît comme une période néfaste (BELTRANI, SANTOIANI). Selon CHABEAU (1968) le facteur déclenchant est la chaleur, qui augmente la sudation.

Les facteurs hormonaux, traumatiques et infectieux peuvent également favoriser une poussée. L'action de la vitamine A est favorable parfois aux rémissions de longue durée.

La maladie de Darier est une affection qui évolue pendant un temps indéfini. Son évolution est chronique. Elle apparaît le plus souvent dans l'enfance ou dans l'adolescence, avec une tendance à la généralisation.

Les surinfections sont très fréquentes mais le diagnostic dans les formes typiques est facile. Il devient difficile dans les formes discrètes, très peu kératosiques ou à l'opposé dans les formes végétantes des plis qui simulent des pyodermites, syphilides, des pemphigus végétants. La vitamine A peut amener la disparition des lésions, DEGOS (41).

" La véritable difficulté est de distinguer entre eux certains aspects de la maladie de Darier (Darier bulleux) et du Pemphigus Chronique Familial. Des caractères histologiques leurs sont communs.

L'évolution est essentiellement chronique avec extension progressive des placards, périodes de stabilisation et poussées spontanées ou provoquées par des facteurs saisonniers, hormonaux, traumatiques ou infectieux.

Des recrudescences s'observent souvent à la période estivale. La puberté, la grossesse, les infections provoquent parfois des aggravations, comme dans le Pemphigus Bénin Chronique Familial.

Le pronostic vital est bénin. La dégénérescence épithéliomateuse a été signalée dans la littérature. Les infections sont fréquentes.

2) DONNEES HISTOLOGIQUES

Les caractères histologiques des lésions du Pemphigus Bénin Familial de Hailey-Hailey et de la maladie de Darier paraissent différents au premier coup d'oeil, sauf s'il s'agit de la forme bulleuse de la maladie de Darier. Dans certains cas on note la coexistence de lésions typiques du pemphigus de Hailey-Hailey et d'éléments papulo-kératosiques de la maladie de Darier, avec des images histologiques parallèles de chacune de ces dermatoses. Ces faits sont ~~des~~ arguments en faveur d'une théorie uniciste ou d'une parenté étroite entre les deux affections.

a) E t u d e a u M i c r o s c o p e O p t i q u e

L'examen histopathologique du Pemphigus Bénin Chronique Familial est caractérisé par un clivage intra-épidermique par acantholyse incomplète. Il se voit dans les parties moyennes et profondes du corps muqueux de Malpighi. Les éléments acantholytiques (cellules acantholytiques ne sont pas dystrophiques).

" Dans les stades les plus précoces les lacunes de décollement épidermique ressemblent aux fentes de la maladie de Darier qui sont en général de petite taille ici, forment de simples espaces lacunaires entre les cellules disjointes. Dans la maladie de Darier elles peuvent constituer des cavités importantes intra-épidermiques, habituellement situées très près de la basale ou juste au-dessous de celle-ci. Mais à l'intérieur des cavités (contrairement au Pemphigus de Hailey-Hailey) flottent des cellules dyskératosiques (corps ronds et parfois grains).

L'acantholyse dans la maladie de Gougerot Hailey-Hailey est incomplète. Les cellules du corps muqueux, isolées ou groupées en placards, gardent entre elles une cohérence partielle, comme un mur de briques délabré (HABER et RUSSEL) Certains conservent quelques "ponts d'union" visibles (MONTGOMERY) et peuvent se réorganiser et retrouver leur cohésion (PINKUS et EPSTEIN) " DEGOS (40).

Ces cellules présentent une activité accrue comme dans les cellules des tissus de peau cultivée *in vitro* (PINKUS, EPSTEIN).

La présence des cellules épidermiques dyskératosiques sur les bords de la bulle ou à l'intérieur de celle-ci est très discutée. Des corps ronds ou des grains ont été notés dès les premières observations et certains ont insisté sur leur relative fréquence et sur leur signification (ELLIS, WINER et LEEB, GÖNCZÜL et SJODORAY). Mais la majorité des auteurs n'admet pas ce point de vue : il n'y aurait qu'une simple apparence de kératinisation prématurée et ces images discutables seraient elles-mêmes en très petit nombre. De fait, les corps ronds "authentiques" et les "véritables grains" sont très rares " DEGOS (40).

" Au-dessus de la couche de Malpighi disloquée, l'épiderme est hyperkératosique. En se développant la dilacération et la désintégration du corps muqueux, associées à l'exsudation de la bulle, aboutissent à la formation d'une squame-croûte avec possibilité d'abcès sous-cornéens.

Dans le derme sous-jacent on observe souvent un léger infiltrat avec parfois quelques éosinophiles qui peuvent migrer dans les cavités lacunaires. Les fibres élastiques seraient diminuées.

" L'association des fentes suprabasales, de quelques cellules ayant un aspect plus ou moins dyskératosique, de papillomatose villeuse, d'hyperkératose, rapproche l'image du Pemphigus de Hailey-Hailey de celle de la maladie de Darier.

Dans une de nos observations, R...Louise n° 269 936, le processus acantholytique a été situé parallèlement à la lésion caractéristique du Pemphigus Bénin Familial Chronique à l'intérieur du follicule pileux (ce qui était en faveur du Pemphigus vrai). Toutes les autres lésions ont été typiques au Pemphigus Bénin Familial.

Nous avons noté dans les biopsies des 5 cas d'association des deux maladies la présence de la dyskératose.

Dans tous les cas, l'examen histopathologique a montré la présence de cellules inflammatoires : nombreux polynucléaires, neutrophiles et surtout éosynophiles et lymphocytes. Leur présence n'aurait-elle pas une signification dans la pathogénie des deux affections.

" L'image histologique de la maladie de Darier produit essentiellement le trouble de kératinisation des cellules épidermiques. Le processus lésionnel primitif atteint seulement quelques cellules malpighiennes et ces cellules ou groupes de cellules, s'isolent des cellules épidermiques voisines (ségrégation) se kératinisent prématurément d'une façon individuelle (corps ronds et grains).

Les altérations initiales conditionnent en particulier la formation des fentes, qu'on peut également noter dans la maladie de Gougerot Hailey-Hailey DEGOS (40).

" L'hyperkératose est particulièrement marquée. Parallèlement parakératosique, elle constitue sur les lésions évoluées des bouchons cornés, saillants qui s'invaginent profondément dans l'épiderme". Dans la couche cornée hypertrophiée on constate des grains : très petits corpuscules sphériques dont les noyaux bien visibles, parfois un peu allongés, ont l'apparence de petits grains foncés, isolés ou groupés en amas. La couche granuleuse, particulièrement visible en certains points, s'interrompt souvent au niveau des foyers de dyskératoses, réalisant alors l'aspect d'une parakératose circonscrite, avec superposition directe de cellules cornées, nucléées et des cellules malpighiennes ". Le corps muqueux de Malpighi, épaissi et hyperacanthosique par places, est réduit et disloqué en d'autres points. On y trouve des cellules en état plus ou moins avancé de dyskératose. Ces cellules, de taille anormalement grande, s'entourent d'une membrane refringente . Le cytoplasme clair, très éosinophile, s'homogénéise tout en contenant parfois des grains de kératohyaline (BOWEN, BURRI, BOECK et PETERSEN) bien étudiés au microscope électronique (PIERARD et KINT, 1969). Autour du noyau le cytoplasme se condense et une zone claire sépare la masse centrale opaque de la membrane périphérique. Ainsi se constituent les corps ronds pseudo-coccidiques, à gros noyau foncé, fortement basophile, qui apparaît encapsulé dans une double membrane circonscrivant un espace clair parcouru de fins filaments radiés (DARIER et A.CIVATTE). Les membranes possèdent des réactions histochimiques de la kératine. Les corps ronds se retrouvent sur toute la hauteur du corps muqueux ainsi que dans la couche granuleuse où ils sont particulièrement visibles.

" Les fissures ou fentes sont en général de petite taille, formant de simples espaces lacunaires entre les cellules. Elles peuvent constituer des cavités importantes, intra-épidermiques, habituellement situées très près de la basale ou juste au-dessus de celle-ci ". Les formations bulleuses allongées et irrégulières, rapprochent la maladie de Darier du Pemphigus Bénin Chronique Familial .

" Mais à l'intérieur des cavités flottent des cellules dyskératosiques (corps ronds et parfois grains) bien identifiables du fait de leur isolement. BOLLGERT (1954) a même mis en évidence, dans une forme bulleuse, des " cellules à manteau " et des cellules diverses de type "végétal".

" La couche basale qui constitue par endroits le plancher des lacunes, est habituellement normale et régulière comme dans le Pemphigus Bénin Chronique Familial. Elle peut en certains points proliférer en profondeur, formant alors des cordons à double assise cellulaire entre lesquels s'immiscent parfois les prolongements tubulaires des lacunes sous-jacentes. L'hyperplasie épidermique réalise rarement des images pseudo-épithéliomateuses ".

Une papillomatose, parfois considérable (formes végétantes et verruqueuses) complète le tableau histologique. Les papilles dermiques, allongées et tortueuses, forment souvent de véritables villosités, recouvertes de l'assise cellulaire basale. Ces villosités s'enfoncent dans la lumière des lacunes. La forme hypertrophique de la maladie de Darier peut, du fait de l'importance inusitée de la prolifération villeuse, reproduire en partie l'image histologique du syringocystadénome papillifère (BEERMAN). L'infiltrat inflammatoire est presque toujours présent mais discret et banal " DEGOS, CIVATTE (40).

Les lésions épidermiques et dermiques siègent pour Darier, autour des follicules pilosébacées. Mais elles sont assez souvent observées en dehors de toute follicule (DEGOS). L'atteinte possible des plantes des pieds, des paumes et des muqueuses est un argument supplémentaire contre l'origine toujours folliculaire de l'affection (ELLIS).

b) Le Cytodiagnostic

Le cytodiagnostics (TZANCK 1947) met en évidence dans la maladie des Hailey les cellules acantholytiques, contrairement à la maladie de Darier où on trouve essentiellement les cellules dyskératosiques.

Les éléments sont facilement obtenus par grattage du plancher d'une lésion récente à l'aide d'un vaccinostyle, ils sont étalés et colorés au MAY-GRUNWALD.

Dans le Pemphigus Bénin Familial cet examen montre des cellules acantholytiques, isolées ou agglomérées en îlots de quelques éléments de taille assez grande : cellules globuleuses ou polygonales, certaines ont conservé une structure normale avec un noyau simplement agrandi au réseau de chromatine finement structurée, contenant un ou plusieurs nucléoles. Le cytoplasme est granuleux avec une basophile qui s'accroît vers la périphérie et présente un fin halo clair périnucléaire, caractéristiques analogues à celles décrites par TZANCK dans le Pemphigus vulgaire. On peut rencontrer des mitoses normales alors que les images monstrueuses sont absentes (CHABEAU, 1968).

Selon WINER, LEEB et GRUPPER (202) ces éléments se mêlent souvent à une forte proportion de grains dyskératosiques.

Le fait à souligner : le frottis contient un nombre variable de lymphocytes, d'histiocytes et des polynucléaires.

- Le cytodiagnostics, dans la maladie de Darier, montre des cellules dyskératosiques avec "corps ronds" facilement reconnaissables, de grande taille, entourées d'une membrane.

Le cytoplasme clair très éosinophile s'homogénéise tout en contenant des grains de kératohyaline.

.../...

c) Etude au Microscope Electronique

Les travaux les plus remarquables dans le domaine d'étude de la maladie de Hailey-Hailey et dans sa comparaison avec la maladie de Darier, ont été réalisés par PIERARD et KINT, en Belgique, d'abord en 1964 (147), ensuite en 1969 (155).

Cependant d'autres auteurs ont aussi étudié ce problème. WILGRAM, JAMES, CAULFIELD et WALTER, LEVER, 1963 (201) ont fait une étude approfondie de l'acantholyse et de la dyskératose dans le Pemphigus Bénin Chronique Familial de Hailey-Hailey. Pour eux, la lésion concerne la séparation entre tonofibrilles et desmosomes. Les altérations des tonofilaments dans la maladie des Hailey dérivent d'un état pathologique du métabolisme cellulaire. Ils ne se préoccupent pas de savoir en quoi consiste cette désintégration, est-ce une simple séparation entre tonofibrilles et desmosomes ou bien une disparition de leur structure normale ? Seule, la biochimie peut nous donner une réponse précise.

Plusieurs hypothèses ont été avancées, soit qu'il s'agisse d'une anomalie de la synthèse et de la maturation des tonofibrilles avec dégénérescence du complexe desmosomes-tonofibrilles, soit qu'il s'agisse d'un trouble de la synthèse de la substance intercellulaire en rapport avec un défaut génétique comme le pensent NURNBERGER et MULLER, 1967 (141).

Pour nous en effet cette anomalie génétique est commune aux deux affections (Pemphigus Hailey-Hailey et maladie de Darier) et, est liée à un trouble métabolique cellulaire, très probablement enzymatique.

Nous avons emprunté aux travaux de PIERARD et KINT (155) l'étude sur l'analyse de l'ultrastructure de la lésion typique du Pemphigus Bénin Familial Chronique comparée à celle de la maladie de Darier.

Les auteurs n'étudient que les modifications de l'épiderme. Les modifications dermiques n'ont^{pas}, pour eux, de caractères spécifiques.

" Les cellules basales cylindriques ou cubiques sont délimitées par une membrane plasmatique à double contour dont la partie adjacente à la membrane est munie de demi-desmosomes sur lesquels s'insèrent des tonofilaments. Cette membrane cellulaire est séparée de la membrane basale par un espace de 300 à 400 Å dans lequel se voient des inter-connexions ".

" La membrane basale, se présentant comme une bande astructurée, épaisse d'environ 300 Å , n'a pas partout la même netteté. La cellule demeure fermement implantée sur la membrane basale . Ses parois latérales et supérieures ont perdu leurs ponts d'union, ce qui nuit à la cohésion des cellules.

Dans l'espace intercellulaire, légèrement élargi, des surfaces cellulaires apparaissent alors fréquemment hérissées de replis villosités. Pour GOTTLIEB, 1969, (73) ce phénomène peut jouer un rôle important dans la pathogénie de la maladie de Hailey-Hailey. " Riche en ribosomes et en mitochondries le cytoplasme est peuplé de tonofilaments, isolés ou groupés en faisceaux qui, tantôt sont disséminés sans ordre apparent, tantôt au contraire vont former autour du noyau une couronne discontinue ".

" Le noyau est volumineux; son cytoplasme granuleux et légèrement renforcé à la périphérie au contact de sa membrane et son nucléole présente la structure spongieuse habituelle, avec des zones de densité variée.

" Dans les couches inférieures du corps muqueux, les desmosomes sont raréfiés : ils ont le plus souvent perdu leur striation caractéristique, la plupart de ceux qui persistent sont, non seulement dépourvus de tonofilaments, mais en outre, se sont rabattus contre une des parois cellulaires, ils n'ont donc plus aucune fonction de liaison. Dès lors, les cellules se sont légèrement écartées les unes des autres et seules les saillies des villosités viennent rompre le vide des espaces intercellulaires.

" Les cellules prennent une forme ovalaire et leur structure va se modifier :

Les premières altérations intercellulaires se remarquent dans le cytoplasme périphérique sous forme d'oedème discret; en même temps, les tonofilaments se raréfient au point de disparaître complètement. Ils fuient la périphérie

pour se condenser autour du noyau en amas d'épaisseur variée et de densité inégale; les ribosomes demeurent en place. Les mitochondries s'accumulent autour du noyau; elles sont souvent volumineuses, ovalaires ou allongées, mais elles ont souvent perdu leurs crêtes caractéristiques, apparaissant ainsi comme des corpuscules granuleux délimités par une membrane à double contour. Le noyau arrondi ou ovalaire, également pourvu de son enveloppe à double contour, contient un ou deux nucléoles à chromatine dense et pelotonnée.

" A mesure qu'on s'élève dans le corps muqueux, les cellules augmentent de volume, s'isolent davantage et s'arrondissent; quelques desmosomes se voient encore aux endroits où des parois cellulaires sont contiguës, mais ailleurs les espaces intercellulaires s'élargissent et sont parfois occupés par des dépôts, plus ou moins importants, de substance opaque qui efface les villosités et les ponts d'union. La cellule prend un aspect caractéristique et se divise en deux zones :

- La zone interne est constituée du noyau entouré d'une large couronne de tonofilaments groupés en faisceaux épais et denses : parfois ces filaments restent bien individualisés, parfois ils paraissent se fusionner en amas homogénéisés. Il semble que le nombre de ces filaments est probablement augmenté dans certaines cellules. Dans les mailles des faisceaux se voient de nombreuses mitochondries.

- La zone externe commence au-delà de cette couronne; elle se caractérise par un élargissement du cytoplasme périphérique qui est peuplé de ribosomes, de polysomes et de rares tonofilaments isolés; parfois aussi on y observe un léger oedème. L'écartement des cellules s'est encore accentué.

Pour les auteurs, ces phénomènes altèrent le rapport nucléo-cytoplasmique qui, en opposition avec ce que l'on constate dans la maladie de Darier, se trouve rompu en faveur du cytoplasme.

" Au stade évolutif plus avancé on voit le cytoplasme périphérique se repeupler de tonofilaments d'abord rares, grêles, isolés, dispersés sans ordre; toutefois, leur nombre augmentant, ils vont se rassembler en faisceaux.

" Dans les intervalles apparaissent des grains ovalaires (dimensions 740 à 100 Å) qui sont entourés d'une membrane à double contour. Pour les auteurs, il s'agirait de formations décrites par SELBY et par ADLAND (cités dans PIERARD et KINT, 1969) qui joueraient un rôle dans la kératinisation à côté des tonofibrilles, des desmosomes et des grains de kératohyaline.

" Dans les couches supérieures (au niveau du stratum granulosum) des grains de kératohyaline apparaissent : ils sont en contact étroit avec les faisceaux de tonofilaments et souvent même s'observent dans leur continuité ou au point de jonction de fibrilles issues de diverses directions.

" Les cellules sont volumineuses, à noyau central et à cytoplasme abondant. Les grains de kératohyaline ont des formes et dimensions diverses; leur nombre augmente à mesure qu'on se rapproche de la couche cornée.

L'étape suivante est la kératinisation : les cellules la franchissent brusquement et se transforment en cellules cornées.

Certaines cellules acantholytiques amorcent un processus de kératinisation anormale, excluent l'intervention de la kératohyaline. Les tonofibrilles se multiplient, leurs faisceaux s'accumulent rapidement dans le cytoplasme périphérique et le réseau péri-nucléaire se densifie encore davantage. Ainsi, le cytoplasme tout entier se trouve envahi de fibrilles denses à disposition plus ou moins réticulaire.

" L'aspect du cytoplasme se modifie à son tour; les granulations se tassent et des zones plus opaques apparaissent dans le noyau. Au cours de cette évolution le rapport nucléo-cytoplasmique peut demeurer inchangé, mais il arrive que le noyau se rétracte davantage et sa structure s'altère. L'aboutissement de ces modifications est la formation d'un élément qui, en microscopie optique, ressemble à un grain. Etant admis que les tonofilaments figurent parmi les éléments précurseurs de la kératine, le "grain" de la maladie des Hailey paraît, pour les auteurs, résulter d'un processus dont l'intense activité initiale est ensuite freinée et n'aboutit qu'à une kératinisation incomplète.

La couche cornée, composée de cellules lamelleuses kératinisées, ne représente pas la répartition en trois zones, ce qu'on observe dans l'épiderme normal. Ici, les cellules superposées ont des densités variables, la structure dense des unes alterne avec l'espace granuleux et réticulé des autres. Les limites cellulaires sont très découpées, des ponts d'union (comme dans l'épiderme normal) subsistent dans les intervalles cellulaires sous forme d'opacités allongées et bien limitées. On y trouve aussi des traînées ou des amas structurés émaillés par endroits de condensations capricieuses. Enfin, ça et là, s'observent des granules semblables en tous points à des grains d'Odland.

" A part des signes de vitalité accrue (présence des mitoses) on observe aussi des signes de souffrance et les auteurs pensent que certaines mitoses en sont les témoins.

Sur les coupes en parafine, certaines cellules apparaissent modifiées, leur structure est indistincte, le cytoplasme est délavé, les noyaux sont pâlis ou se sont effacés.

Ceci s'explique aisément disent les auteurs, attendu que dans le corps muqueux complètement disloqué, la nutrition des cellules se trouve perturbée et que le toit de certaines bulles est destiné à s'éliminer en tout ou en partie. Il ne serait pas surprenant de trouver des images de cytolysse et de nécrose dans les prélèvements effectués une huitaine de jours après le début d'une poussée.

" Les constatations de PIERARD et KINT confirment le point de vue de WILGRAM, CAULFIELD et LEVER, que dans le Pemphigus Bénin Familial existe bien une synthèse excessive de tonofilaments et que la condensation de ces derniers, en l'absence de kératohyaline, réalise des images dyskératosiques."

Nous sommes plutôt partisans de la théorie de NURNBERGER et MULLER (141) qui soutiennent que la substance intercellulaire subit certaines modifications qui seront pour nous des perturbations enzymatiques, présence des cellules inflammatoires ou troubles hormonaux (voir tableau).

Ces perturbations d'une complexité étendue réalisent divers troubles du métabolisme cellulaire qui se manifestent par une lésion à quelques nuances près la même pour la maladie de Hailey et la dyskératose folliculaire. Selon les différents états de l'organisme, le malade peut faire une réaction locale sous forme de maladie de Hailey, ou maladie de Darier, ou les deux ensemble ou bien une succession des deux affections. Cela expliquerait les différentes formes des associations et des successions de ces deux maladies.

La comparaison au microscope électronique des structures du Pemphigus Bénin Familial et la maladie de Darier a été faite par l'auteur de la description ci-dessus citée.

" Aux stades initiaux, les images se ressemblent fort. Dans les deux affections, les tonofibrilles fuient la périphérie des cellules, qui ne demeure peuplée que de ribosomes. Elles s'agglomèrent en amas denses autour du noyau. Les desmosomes dont la structure s'est simplifiée, se raréfient ou s'effacent. Les cellules se disjoignent, l'acatholyse est constituée.

La suite du processus est toutefois différente dans les deux maladies :

. Dans la dyskératose folliculaire trois faits sont caractéristiques. Dès que les tonofilaments se sont groupés en amas plus ou moins amorphes autour du noyau.

- Le cytoplasme se contracte et se réduit à une bande périnucléaire relativement étroite. Le noyau occupe par conséquent la plus grande partie de la cellule et le rapport nucléocytoplasmique se trouve modifié en sa faveur.

- Le deuxième point est que les cellules du corps muqueux élaborant des grains de kératohyaline acquièrent l'aptitude de se transformer en grains, c'est-à-dire, à se kératiniser en bloc, sans formation préalable de kératohyaline. Dans la maladie de Darier, dit l'auteur, la kératinisation est, par conséquent, non seulement anormale, mais encore très précoce.

. Dans le Pemphigus Bénin Familial, dès que l'acantholyse s'est constituée, on assiste, pour PIERARD et KINT, au contraire à l'extension périphérique de l'aire cellulaire.

Le rapport nucléo-cytoplasmique est rompu en faveur du cytoplasme, les noyaux conservant des dimensions moyennes normales qui ne diffèrent guère de celles des noyaux correspondants dans la maladie de Darier.

" Il n'y a aucune formation prématurée de grains de kératohyaline, mais au cours de l'évolution ultérieure de la cellule les auteurs constatent la néoformation d'abondantes tonofibrilles ". Etant donné le rôle qu'elles jouent dans la kératinisation, PIERARD et KINT admettent qu'elle est vicieuse dans son mécanisme. "

Pour les auteurs, les "grains" dans les deux affections présentent une certaine différence de structure :

" Dans la maladie de Darier, le "grain" est une formation prématurément et intégralement kératinisée dans laquelle le cytoplasme a perdu toute structure fibrillaire et le noyau tend à disparaître.

Dans la maladie de Hailey-Hailey, c'est plutôt une formation immature, dont le cytoplasme demeure bourré de tonofibrilles et n'aboutit pas à la kératinisation ".

En conclusion, on peut supposer que la lésion primitive des deux affections étant la même, celle-ci pourrait évoluer différemment selon la réactivité propre du sujet. Or, on sait que la maladie de Darier s'observe généralement chez le sujet jeune, alors que l'épithélium a des capacités de régénération très élevées et un métabolisme relativement accéléré. Par conséquent, la kératinisation est non seulement anormale mais encore très précoce.

Par contre, le Pemphigus Bénin Familial Chronique débutant habituellement chez le sujet adulte ou même chez le vieillard où le métabolisme est plus lent et la faculté de régénération moindre, il s'en suit une kératinisation incomplète et c'est pour cela qu'on ne peut parler de véritable dyskératose dans la maladie des Hailey.

Ce fait expliquerait le phénomène des successions, des associations et de différents degrés de dyskératose dans ces deux maladies.

3) DONNEES HISTOCHIMIQUES

L'étude histochimique du Pemphigus Bénin Familial Chronique, faite par PIERARD et KINT en 1964 (147) a montré :

L'acide Ribonucléique (ARN) a été abondant dans 4 biopsies et localisé dans le protoplasme des cellules acantholysées et leurs nucléoles. Sa contenance n'est pas homogène. Le noyau contenant un nucléole fortement positif est entouré d'un halo pâle, autour duquel se dessine une zone protoplasmique très pyroninophile (ARN+). Quelques grains de kératohyaline sont positifs, tandis que d'autres ne se colorent pas.

L'acide ~~desoxy~~ribonucléique (ADN) n'est pas augmenté dans les noyaux hypertrophiques des cellules acantholytiques.

" L'histophométrie, selon les techniques de LISONY, y découvre des valeurs pour l'ADN légèrement inférieures à celles qu'on trouve dans la couche basale ".

Les mucopolysaccharides neutres sont rares, seul quelques cellules acantholytiques et quelques endroits limités de la couche cornée se colorent en rouge plus ou moins vif au PAS. Les ponts intercellulaires sont presque toujours PAS négatifs, mais gardent sur toute la hauteur de l'épiderme une teinte bleue à réaction de Hale (mucopolysaccharides acides non polymérisés), qui peut disparaître à certains endroits.

Le bleu de Toluidine pH : 5 et 6,5 (mucopolysaccharides acides polymérisés) n'a pas donné de métachromasie réelle, alcoolorésistante.

Les grains de kératohyaline sont partout Hale positif.

Dans 4 cas examinés trois malades ont révélé l'absence de glycogène dans l'épiderme. Certaines cellules acantholytiques et quelques endroits de la couche cornée se colorent au PAS.

La Fuchsine Aldéhyde après coloration au Permanganate de Potassium (kératine, élastine) semble selon PIERARD et KINT indiquer une kératinisation incomplète des cellules de la couche cornée, cette dernière contenant des cellules dont la bordure a pris le colorant avec centre clair. Quant aux cellules acantholytiques, elles sont légèrement mauves, ce qui est en faveur d'une tendance à la formation de kératine.

La réaction Alloxan-Schiff (Acides aminés libres) confirme la présence d'une kératinisation incomplète, elle est faiblement positive au niveau de la couche cornée, négative à certains endroits. Le protoplasme entourant le noyau des cellules acantholysées est souvent légèrement positif, il y a donc des acides aminés libres qui normalement ne se rencontrent pas dans les cellules épidermiques normales.

La distribution habituelle des groupes SH dans les zones épidermiques normales est conservée avec persistance de la bande sous-cornéenne caractéristique même au-dessus des zones acantholysées. Les liaisons S-S sont peu nombreuses dans la couche cornée.

Les auteurs admettent, en conclusion, que si les colorations de routine montrent au-dessus des zones acantholytiques une différenciation cellulaire apparemment normale, la composition de la kératine qui y est formée ne correspond pas à celle de la couche cornée de l'épiderme normal.

Le derme ne présente pas d'altérations importantes. Les capillaires présentent parfois des parois épaissies légèrement, signe d'élastéidose. Le réseau élastique sous-épidermique, mis en évidence par la coloration à la Fuchsine Aldéhyde (Kératine, Elastine) après oxydation par le permanganate de potassium est bien conservé dans certains cas et fait défaut dans d'autres. Dans le derme papillaire les fibres élastiques sont minces et rares, mais normales dans le derme moyen et profond.

On peut supposer que dans les deux affections l'augmentation de l'ARN est liée à une synthèse accrue des protéines, WILGRAM (200) entrant dans la composition des tonofibrilles et cela au détriment de la synthèse normale des mucopolysaccharides, ce qui entraîne une disjonction du complexe desmosome-tonofilaments.

Peut-être, peut-on penser que les perturbations amenées par la carence en vitamine A s'ajoutent à celles provoquées par une viciation du métabolisme au niveau de la synthèse protéinique intracellulaire.

4) DOSAGES BIOLOGIQUES

Les examens complémentaires apportent peu de renseignements.

MIESCHER (127) trouve 6% d'éosinophile dans le sang périphérique. Une neutrophilie est fréquente mais il s'agit souvent de cas infectés secondairement.

L'exploration fonctionnelle du foie n'a pas été pratiquée chez ces malades.

Le dosage de la vitamine A dans l'observation de CHABEAU (23) a montré :

- Vitamine A : 120 microgrammes/100 ml
- Carotène : 247 microgrammes/100 ml

(taux qui sont normaux)

Certains auteurs ont trouvé des taux abaissés (ZOON et coll. 203).

Le professeur DEGOS, dans une publication de 1967, avait un malade qui présentait un effondrement sérique des vitamines A et C (40 et 42).

Dans la maladie de Darier pour le professeur DEGOS, un abaissement notable du taux de vitamine A dans le sang (au-dessous de 70 U) et celui de carotène (au-dessus de 30mg) a été noté dans d'assez nombreux cas. Mais des taux normaux ou dissociés par baisse d'un seul de ces deux facteurs nous semblent fréquent.

ORBANEJA J.G. et coll. (144) constatent dans leurs travaux que les chiffres les plus bas correspondent à l'acné vulgaire, à la kératodermie palmo-plantaire, à la kératose piliaire, à la maladie de Darier et à la maladie de Kyrle.

Il est très probable que certaines carences de la vitamine A peuvent être dues au blocage de transformations de la forme ~~non~~ active à la forme active.

5) IMMUNOFLUORESCENCE

E.H. BENTNER et R.D. GORDON ont eu le mérite, en 1964, de montrer la présence dans le sérum des malades atteints de Pemphigus vrai, d'anticorps se fixant sur les espaces intercellulaires des cellules du stratum spinosum de Malpighi : les recherches ont été largement confirmées et développées par CHORZELSKI. En France des résultats analogues ont été également retrouvés par BEVREY, DUBREILLE et Melle MONNET. Monsieur THIVOLET (196) a utilisé la technique d'immunofluorescence pour étudier les anticorps présents au cours des maladies bulleuses. L'auteur a étudié 133 sérums fournis par 108 sujets présentant pour la plupart des affections dermatologiques. Dans cette série un cas de maladie de Hailey a été inclus.

La recherche des anticorps effectuée par la technique d'immunofluorescence indirecte dans le Pemphigus de Hailey-Hailey, a été négative confirmant la place particulière de cette affection.

VI - JUSTIFICATIONS PATHOGENIQUES DE L'ACTION DE LA VITAMINE A.

L'effet favorable de la vitamine A dans le traitement des poussées du pemphigus bénin familial et de la maladie de Darier a été observé dès les premières publications. " Cette thérapeutique, préconisée par les auteurs nord-américains (PECK, 1938) a été largement utilisée dans de nombreux pays et en France à la suite des résultats obtenus par DE GRACIANSKY et GRUPPER (1951) consignée dans la thèse de DEVERMY (Paris 1951) " cité dans DEGOS (40).

" Le rôle d'une avitaminose A ressort de certaines constatations biologiques et thérapeutiques. Un abaissement notable du taux de vitamine A dans le sang (au-dessous de 70 U) et celui du carotène (au-dessous de 30 g) a été noté dans d'assez nombreux cas de maladie de Darier et du Pemphigus Bénin Familial Chronique. Mais des taux normaux ou dissociés par baisse d'un seul de ces deux facteurs semblent fréquents.

Les recherches biochimiques ont partiellement élucidé le rôle de la vitamine A dans la métaplasie kératinisante, dans la synthèse de mucopolysaccharides de la substance fondamentale, dans la captation des sulfates et l'oxydation des groupements thiols (WOLF et JOHNSON, 1960 - SUBRA RAO, SESHADRY et GANGULY, 1964) cités dans PITT (151). La vitamine A (Retinol) étant un alcool liposoluble possède la faculté de pénétrer dans les lipides de la membrane cellulaire, autour des cellules (DINGLE et LUCY, 1962), dans les mitochondries (JACKSON et FELL, 1963) (151) et dans les lysosomes (petites particules subcellulaires riches en hydrolase) DE DUVE, 1959 (151), le phénomène de l'incorporation du Rétinol dans les lipo-protéines pourrait peut être être rapproché de l'activation des systèmes enzymatiques in vitro (VAN DYKE, WOLF et JOHNSON 1960 - JOHNSON et WOLF 1960 - WU CHANG et WILLIS 1963 - JOHNSON, ROGERS, CHANG, NIXON et GEISON 1964) (151). On sait que beaucoup de systèmes enzymatiques renferment des lipo-protéines; puisque la vitamine A peut provoquer des changements dans les systèmes lipo-protéiques des membranes, il est probable qu'elle modifie les lipo-protéines de certains enzymes déficients et qu'elle rétablit ainsi l'équilibre métabolique de la cellule.

La pathologie complexe d'une déficience en vitamine A par défaut d'apport ou par déficience enzymatique de l'organisme implique que celle-ci remplit plus d'un rôle biologique.

Récemment, l'attention s'est tournée vers quelques systèmes biochimiques où les métabolites de la vitamine A pourraient avoir un effet direct.

1° - L'activation du sulfate (WOLF et JOHNSON, 1960-dans PITT 151) plus précise :

- captation des sulfates et oxydation des groupements thiols
- transformation des groupements sulphydriques en ponts disulfurés (fait essentiel de la kératinisation).

2° - Modifications des lipoprotéines de certains enzymes

PITT G.A., 1966 (151).

3° - Synthèse de mucopolysaccharides (WOLF et JOHNSON, 1960; SUBBA RAO, SESHADRI, SASTRY et GANGULY, 1963) cités dans PITT (151)

4° - Fonctions biologiques par incorporation de Rétinol dans de nombreuses membranes cellulaires, autour des cellules, autour des organelles dans les cellules et même dans les enveloppes des virus. " La vitamine A agit sur la membrane nucléaire (JACKSON et FELL, 196) et influe le lysozyme (DINGLE 1961) cité dans PITT (151). "Importante aussi l'hypothèse que les métabolites de l'acide réti que seraient apparemment incorporés chez l'animal intact, dans les enzymes comme co-facteurs " TOMPSON J.M. (190).

5° - Pour certains auteurs, l'avitaminose A serait un des éléments du facteur héréditaire et pourrait être trouvée comme caractère génétique chez des membres indemnes d'une famille atteinte de la maladie de Darier.

Nous ne traiterons que de certaines notions biologiques restant en rapport étroit avec notre sujet de thèse, étant donné l'ampleur du problème.

Une des lésions les plus caractéristiques de la carence en Vitamine A est la métaplasie kératinisante de l'épiderme. Comme la caractérise M. DEROT et F. DAUCHY (50) c'est une hyperkératose folliculaire responsable d'une sécheresse de la peau avec disparition de la sudation et prurit se produisant par l'apparition de papules planes de 1-5 mm, dures, très pigmentées, entourées d'une auréole pigmentée et une petite tige épithéliale cornée remplaçant le poil. Divers systèmes biochimiques ont été examinés pour un rapport possible avec ce trouble.

" Le travail réalisé dans le Shangeways Laboratory Cambridge, a montré que le rétinol agit, comme nous l'avons dit plus haut, sur de nombreuses membranes cellulaires et semble être incorporé dans les membranes (FELL, 1964-DINGLE, 1964-BANGHON, DINGLE et LUCY, 1964) autour des cellules (DINGLE et LUCY, 1962-DINGLE, GLAUERT, DANIEL et LUCY, 1962- GLAUERT, DANIEL, LUCY et DINGLE, 1963) et autour des organelles dans les cellules (DINGLE et coll. 1962- LUCY, LUSCOMBE et DINGLE, 1963- FELL et DINGLE, 1963) et même dans l'enveloppe des virus (BLOUGH, 1963). Les fibroblastes in vitro (DINGLE et coll. 1969) présentent des altérations de la membrane nucléaire et un gonflement mitochondrial dans les cultures in vitro hypervitaminosées " PITT (151).

Pour mieux comprendre le rôle possible de la vitamine A, nous reprenons le problème de la substance fondamentale :

- Tous les tissus sont constitués par des cellules et des substances intercellulaires. Les substances intercellulaires sont particulièrement riches dans le tissu conjonctif.

La substance intercellulaire joue un rôle très important dans la physiologie et la physiopathologie. A côté de sa fonction de soutien, la substance intercellulaire intervient dans les échanges intercellulaires et dans les échanges entre les tissus et le système circulatoire (sanguin et lymphatique).

Le rôle de la substance intercellulaire est surtout important pour l'épiderme qui est un tissu avasculaire et comme tous les épithéliums, la nutrition pour lui se fait par diffusion (imbibition).

Dans presque tous les processus pathologiques des modifications de substance intercellulaire interviennent à côté des lésions proprement cellulaires.

Il y a trois sortes de substances intercellulaires : éléments de nature fibrillaire, substances amorphes ou substance fondamentale qui entoure les éléments fibrillaires ou amorphes et substances liquides provenant du plasma sanguin et lymphé.

La constitution des substances fondamentales est encore mal définie. Il s'agit de complexes contenant de l'eau, des protéines et des mucopolysaccharides acides ou neutres.

Les substances forment entre elles des complexes susceptibles de polymérisation et de dépolymérisation rapide, c'est là un des facteurs de régulation des échanges qui s'effectuent au niveau intercellulaire. Les protéines de la substance fondamentale sont très mal connues, il existe environ 25 % de globulines de type plasmatique.

Les mucopolysaccharides, qui expliquent la consistance visqueuse, ont été bien mis en évidence par l'action d'enzymes spécifiques (facteurs de diffusion de Duran Raynals). Les principaux constituants des mucopolysaccharides acides sont :

- l'acide hyaluronique	)	
	)	
- l'acide chondroïtine sulfurique	)	liés
	)	étroitement aux
- l'acide mucoïtine sulfurique	)	protéines
	)	
- l'héparine	)	

La consistance, la solubilité, l'hydrophilie de la substance fondamentale varient suivant le degré de polymérisation qui peut être modifié par différents facteurs :

FACTEURS de POLYMERISATION	FACTEURS de DEPOLYMERISATION
- <u>ENZYMES</u> - <u>HORMONES</u> : testostérone desoxycorticostérone h. Thyroïdiennes h. Hypophysaires	- <u>ENZYMES</u> : - hyaluronidose (action sur acide hyaluronique) - collagénoses (acide chondroïti- ne sulfurique) - <u>HORMONES</u> : Hypophyse (FSH) oestrogènes
- <u>CELLULES INFLAMMATOIRES</u>	- <u>CELLULES</u> : (poly, neutrophiles d'origine diapédi- que)
N.B. - Présence indispensable d'acide ascorbique - ASCHOFF et O.KOCH WOHLBACH.	

" La vitamine A est impliquée dans les systèmes enzymatiques, non pas comme un simple co-enzyme ou co-facteur, telles que les vitamines du groupe B mais son rôle est issu de la faculté du rétinol à pénétrer dans les lipides " PITT (151). Elle agit aussi sur la corrélation hormonale.

La membrane cellulaire comme étant composée d'une couche de lipides entre deux couches de protéines, laisse pénétrer le rétinol en produisant des modifications de sa perméabilité.

" On sait que beaucoup de systèmes enzymatiques renferment des li-po-protéines; puisque la vitamine A peut provoquer des changements dans les systèmes lipoprotéiques des membranes (BANGHAM et coll., 1964), on peut penser qu'elle puisse modifier les lipoprotéines de certains systèmes enzymatiques.

Dans le tableau ci-dessus, nous avons vu que le degré de polymérisation de la substance fondamentale peut être modifié par :

- l'intermédiaire du système enzymatique
- par la présence des cellules inflammatoires
- comme aussi à la suite de troubles hormonaux.

ce qui peut entraîner diverses modifications métaboliques de la cellule épidermique (altérations dégénératives, par exemple).

Les altérations dégénératives de la substance fondamentale sont constituées par l'apparition d'un matériel amorphe avec disparition plus ou moins complète des éléments figurés fibrillaires (tonofibrilles).

Parmi les trois variétés de cette dégénérescence, fibrinoïde, hyaline et amyloïde, c'est la dégénérescence hyaline qui nous intéresse. La constitution des hyalines comporte des protéines fibreuses en dehors des globulines de type sérique et des glucides.

Les tonofibrilles sont de longues molécules de protéines fibreuses précurseurs de kératine. Il serait raisonnable de supposer que les troubles de la kératinisation précoce (J. PIERARD et A. KINT, 1969 155) puissent aboutir à la formation des grains de kératohyaline.

Parallèlement, la lésion précoce de la maladie des Hailey, c'est-à-dire, la constitution défectueuse génétique du complexe desmosome-tonofibrilles (NURNBERGER 141) (GOTTLIEB 73) qui pour certains auteurs représente un argument pour la différencier de la maladie de Darier, est pour nous liée étroitement avec la kératinisation précoce de la maladie de Darier (155) puisque les tonofibrilles sont de longues molécules de protéine fibreuse précurseurs de la kératine.

On sait que les desmosomes formés d'un épaissement de la membrane cytoplasmique se composent de deux plaques situées face à face. Ils réunissent des systèmes fibrillaires cytoplasmiques convergents, donnant l'illusion

d'un pont intercellulaire. En réalité les tonofibrilles ne passent jamais d'une cellule à l'autre. L'espace intercellulaire situé entre ces deux plaques épaisses présente une région assez dense (PAS +) analogue à un ciment mucopolysaccharide SCHRAMM (175).

Ce que l'on a vu antérieurement de l'action de la vitamine A sur le complexe lipoprotéinique et protéino-polysaccharidique, pourrait indiquer une voie de recherches utiles pour l'éclaircissement du rôle de cette vitamine dans la synthèse des desmosomes, du ciment intercellulaire, ainsi que dans les modifications des tonofibrilles.

ooooOoooo

VII - C O N C L U S I O N S

Nous avons exposé dans cette thèse 5 observations d'association ou de succession des lésions du Pemphigus Bénin Familial Chronique de Gougerot Hailey-Hailey et des lésions de la maladie de Darier chez les mêmes malades suivis dans le service du Professeur R. DEGOS à l'Hôpital Saint-Louis (PARIS).

L'étude de ces cas, ainsi que nos recherches bibliographiques, nous ont permis de prendre une position dans le débat qui oppose la théorie uniciste, admettant une parenté pathogénique de ces deux maladies et la théorie des dualistes attribuant une existence propre à chaque maladie, malgré la parenté des lésions histologiques initiales.

Du point de vue clinique, la lésion élémentaire du Pemphigus Bénin Familial Chronique, est une petite vésiculo-bulle plus ou moins flaccide avec un toit finement plissé ou ridé reposant le plus souvent sur un fond érythémateux. La bulle se rompt rapidement. Les bulles et les érosions se multiplient surtout à la périphérie de la lésion aboutissant à la formation de placards qui deviennent très vite suintants. La guérison centrale donne à ces placards des contours circulaires de quelques centimètres de diamètre, rouges et croûteux.

La lésion élémentaire de la maladie de Darier est une papule kératosique débutant par une petite élevation punctiforme brillante et de couleur normale, qui se recouvre d'une croûte cornée. Ces lésions forment une éruption de teinte brune et de caractère verruciforme. Les verrues planes du dos des mains ou des lésions à type de verrues planes sont souvent associées. Le prurit est rare. Les formes cliniques peuvent être nombreuses.

Ainsi ces deux maladies reproduisent des images cliniques totalement différentes, pouvant évoquer deux affections distinctes.

Tandis que l'étude des localisations, de l'évolution et de la communauté de traitement peuvent nous suggérer une certaine parenté entre ces deux affections.

Le Pemphigus Bénin Familial Chronique de Gougerot Hailey-Hailey est localisé habituellement à la partie latéro-postérieure du cou, aux aisselles à la région inguino-crurale et aux pourtours de l'anus. Parfois généralisé ou réalisant des localisations atypiques, il reproduit les localisations typiques de la maladie de Darier.

Les localisations cutanées électives de la maladie de Darier sont : les faces latérales du cou, des zones sous et rétro-auriculaires, la face (tempes, front, sillon naso-génien, conque des oreilles), le cuir chevelu les régions présternale et interscapulaire, la ceinture du flanc, les régions ombilicale et sacrée, les aines et les aisselles. On les retrouve, comme nous l'avons montré dans notre étude, dans certaines localisations atypiques de la maladie des Hailey.

Le Pemphigus Bénin Familial survient habituellement chez l'adulte ou même chez le vieillard, l'évolution se fait par poussées; au début un seul territoire est généralement atteint; les poussées sont espacées et durent de quelques semaines à quelques mois. Par la suite, les lésions peuvent atteindre d'autres territoires, les récurrences se font plus rapprochées et souvent la maladie tend à la chronicité. Entre chaque poussée la rémission est complète et ne laisse aucune cicatrice, hormis une légère pigmentation. L'état général est bien conservé, le prurit est fréquent et le signe de Nikolsky est assez souvent mis en évidence au voisinage des placards en persistant dans la région entre les poussées. L'action de la vitamine A est favorable. Le pronostic est bénin, mais cette dermatose entraîne une gêne considérable dans la vie du malade.

Pour la maladie de Darier, l'affection qui survient de préférence dans l'enfance ou l'adolescence, évolue pendant un temps indéfini, son caractère est essentiellement chronique, avec extension progressive des placards, périodes de stabilisation et des poussées spontanées ou provoquées. Ici aussi l'action de la vitamine A est favorable et peut amener la disparition des lésions. Le prurit est rare. L'état général est bon. Le pronostic vital et bénin.

Ainsi malgré la chronicité de la maladie de Darier on peut aussi assister, comme dans la maladie de Hailey-Hailey, à des poussées spontanées ou provoquées, ou bien aussi à une disparition totale des lésions comme nous l'avons vu chez un malade traité par la vitamine A.

Le problème d'association et de succession des deux maladies chez un même sujet et même au niveau de la même lésion méritait aussi d'être étudié plus particulièrement.

Les lésions histologiques du Pemphigus Bénin Chronique Familial sont caractérisées par un clivage intra-épidermique par l'acantholyse incomplète avec des cellules acantholytiques non dystrophiques. Dans les stades précoces les lacunes de décollement épidermique ressemblent aux fentes de la maladie de Darier qui, dans cette dernière, ont une petite taille formant de simples espaces lacunaires entre les cellules disjointes. Mais à l'intérieur des lacunes (contrairement au Pemphigus Hailey-Hailey) flottent des cellules dyskératosiques (corps ronds et parfois grains). L'association de fentes suprabasales de quelques cellules ayant un aspect plus ou moins dyskératosique, de papillomatoses villeuses d'hyperkératose, rapproche l'image au microscope optique du Pemphigus Bénin Familial et celle de la maladie de Darier. L'image histologique de la maladie de Darier traduit essentiellement une kératinisation prématurée et vicieuse.

Les descriptions au microscope électronique ont amené de nouveaux arguments, en ce qui concerne les caractères voisins de l'acantholyse dans le Pemphigus Bénin Familial et la maladie de Darier. La lésion précoce des deux affections est commune. Les tonofilaments fuient la périphérie des cellules qui ne demeurent peuplées que de ribosomes et vont s'agglomérer en amas dense autour du noyau. Les desmosomes dont la structure s'est simplifiée, se raréfient et s'effacent. Les cellules se disjoignent, l'acantholyse est constituée.

La suite du processus est différente dans les deux affections, et peut être influencée par des facteurs de nature diverse (entre autres, comme nous le pensons par la réactivité propre de la cellule en fonction de l'âge).

On suppose que dans l'étiologie de la maladie de Darier et du Pemphigus Bénin Familial Chronique joue une anomalie génétique du complexe des-mosomes-tonofilaments et un trouble de synthèse de la substance intercellulaire. La vitamine A peut influencer ces deux processus.

Quant à l'étude histochimique, on peut supposer d'après des recherches histochimiques, que dans les deux affections l'augmentation de l'ARN dans le protoplasme des cellules acantholysées et leurs nucléoles est liée avec une synthèse accrue de protéines, entraînant une augmentation en nombre des tonofibrilles et cela au détriment de la synthèse normale des mucopolysaccharides.

Les perturbations acquises ou génétiques dans le rapport tissulaire de la vitamine A active, s'ajoutent peut-être à celles provoquées par une viciation du métabolisme au niveau de la synthèse protéique.

Cela pourrait indiquer une voie de recherches utiles pour l'éclaircissement du rôle de la vitamine A dans la synthèse des desmosomes, du ciment intercellulaire ainsi que dans les modifications des tonofibrilles.

Vu, le Doyen Honoraire
Administrateur provisoire de la
Faculté de Médecine,

Le Président de la thèse :

R. DEGOS.

G. BROUET.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie
de Paris,

J. MALLET.

VIII - B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ANDRADE (R), COLOMB (A)
Chronic Benin Familial Pemphigus
Arch. Derm. 1964, 90, p.359-360.
- 2 - ANTAKI (Louffi)
Maladie de Darier et Pemphigus Bénin Familial de Hailey Hailey
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1965, 72, p.128-129.
- 3 - APRA (A)
Considerazioni su di un caso di Pemfigo di Hailey Hailey
Min. Med. 1962, 53, p.656.
- 4 - AYERS (S.J.) et ANDERSON (N.P.)
Reccurent herpetiform dermatis repens
Arch. Derm. 1939, 40, p.402-413.
- 5 - BALTER (M)
Le Pemphigus Chronique Bénin Familial
Ann. Derm. Syph. 1947, 7, p.243-249.
- 6 - BAZEX (A), DUPRE (A) et PARANT (M)
Maladie de Darier à forme bulleuse
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1959, 66, p.524.
- 7 - BAZEX (A), DUPRE (A), PARANT (M) et CRISTOL-JALBY (B)
Pemphigus Familial Bénin de Gougerot Hailey Hailey
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1961, 68, p.444.
- 8 - BECKER et OBERMAYER
Bullous disease : Bullous Darier's disease (Pels et Goodman); Familial Benin Pemphigus (Hailey Hailey); Herpetiform Dermatis Repens (Ayers and Anderson)
Arch. Derm. 1940, 41, p. 1170-1172.
- 9 - BELTRANI (G)
Considerazioni Sopra cinque casi du pemfigo di Hayley Hailey
Minerva Derm. 1965, 40, p.141-151.

- 10 - BOLGERT (M), LEVY (G), KAHN et DELUZENNE (R)
Lésions bulleuses des aisselles dans un cas de Darier avec études histologique et cytologique.
Ann. Derm. Syph. 1954, 81, p.33-42.

- 11 - BOLGERT (M), TABERNAT (J)
Un cas de Pemphigus type Hailey Hailey
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1957, 64, p.130-131.

- 12 - BOULLE (S), BOULLE (M) et DUPERRAT (M.D)
Cas pour diagnostic : Maladie de Darier localisée ou Pemphigus de Gougerot Hailey Hailey.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1951, 58, p. 540-541.

- 13 - BUREAU (Y), BARRIERE (H), LITOUX (P) et BUREAU (B)
Darier bulleux ou association de maladie de Darier et Pemphigus de Hailey Hailey ?
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1965, 72, p. 410-411.

- 14 - BUKOVSKY (J)
Psorospermosis Follicularis Vegetans Darier.
Arch. Fur Derm. 19 5, 75, p.279.

- 15 - BURMS (R.A.) et REED (M.B.)
Familial Benin Chronic Pemphigus : introduction of lesions by Candida Albicans
Arch. Derm. 1967, 96, p.254-258.

- 16 - BRAUN FALKO (O) et Coll.
Electron microscopic studies of the dynamic of blister formation in bullosus pemphigoid.
Arch. Klin. Exp. Derm. I, 1965-223, p.328-346; II, 1967-230, p.1-12.

- 17 - CAIRNS (R.J.) (for Dr. Muende)
Familial Benin Pemphigus
Brit. Journal Derm. 1950, 62, p.267.

- 18 - CALAS (M.E.)
Pemphigus de Hailey Hailey
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1965, 72, p.695.

- 19 - CANIZARES (O)
Familial Benin Chronic Pemphigus (Hailey Hailey d sease)
Arch. Derm. 1962, 86, p.358-360.
- 20 - CARO (M.R.)
Discussion ab ut Ellis studies
Arch. Derm. 1950, 61, p.744.
- 21 - CASALA (A.M. et ABULAFIA (J) Buenos Aires.
Pemphigo Benigno Cronico de Hailey Hailey
Arch. Argent. Derm. 1957, 7, p.77-87.
- 22 - CAULFIELD (J.B.) et WILGRAM (G.H.)
Au electromicroscope study of dyskérasis and acantholysis in Darier's disease
J. Invest. Derm. 1963, 41, p.57.
- 23 - CHABEAU (G)
Le Pemphigus Bénin Chronique et Familial ou Maladie de Gougerot Hailey Hailey
Thèse 1967, n° 226.
- 24 - CERUTTI (P)
Pemphigo di Gougerot e Hailey Hailey e dermatosis pustulare subcornea di
Sneddon e Wilkinson
Minerva Derm. Atti. Sides. 1957, 77
- 25 - CHAPUIS (J.L.) et CABANNE (F)
Pemphigus Chronique Bénin Familial (type Hailey Hailey)-Aspect clinique
atypique.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1959, 66, p.32-35.
- 26 - CHESTER (B.J.), LABOV (T.A.)
Familial Chronic Benin Pemphigus (Hailey Hailey)
Arch. Derm. 1957, 76, p.511-513.
- 27 - CHORZELSKI (T)
Experimentally induced acantholysis in Hailey's Benin Pemphigus
Dermatologica 1962, 124, p.21-30
Analyse in Ann. Derm. Syph. 1963, 90, p.433.
- 28 - CHORZELSKI (T), JOHN (F) von WEISS and WALTER (F), LEVER.
Clinical Significance of autoantibodies in Pemphigus (Boston)
Arch. Derm. 1966, 93, p.570-576.

- 29 - CIVATTE (J)
Histopathologie cutanée
Paris Flammarion 1967, p.291.
- 30 - CIVATTE (J) et BELAICH
Les Pemphigus
Rev. Prat. 1964, 22, p.14.
- 31 - COLES (R.B.)
Familial Benin Chronic Pemphigus Hailey
Brit. J. Derm. 1950, 62, p. 265.
- 32 - CREMER (G) et PRAKKEN
Hailey's disease (Benin Chronic Pemphigus - Dermatitis Herpetiformis Repens)
Dermatologica 1947, 94, p.207-213
Analyse in Ann. Derm. 1949, 9, p. 669.
- 33 - CULLEN (D)
Genetic Features of Familial Benin Pemphigus
Brit. J. Derm. 1965, 77, p.20-23.
- 34 - CUSIN (J.C.)
Discussion sur le Pemphigus Bénin Familial de Gougerot Hailey Hailey, ses
relation avec la forme bulleuse de la Maladie de Darier.
Paris. Edit. FOULON 1954 - Thèse Méd. 1954 (81 pages)
- 35 - CONSTANTINESCU (C), MIRESCU (J) et VISARIAN (L)
Pemphigus Chronique Bénin Familial de Hailey Hailey, Gougerot.
Dermato-Venerologia. Bucarest 1959, 5, p.446-466.
- 36 - CHORZELSKI (T)
Experimentally Induced Acantholysis in Hailey's Benign Pemphigus
Dermatologica Basel 1962 -21, p.24
Przegląd Dermatologiczny 1961, XLVIII, p.317.

- 38 - CRAM (D.L.) et al.
Ultraviolet induced acantholysis in Familial Bénin Chronic Pemphigus.
Detection of the form fruste.
Arch. Derm. 1967, 96, p.636-641 (Chicago).
- 39 - COLOMB (D) et al.
Hailey Hailey Benin Chronic Pemphigus diagnosed only at the age of 43.
Study of the caryotype.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1968, 75, p.271-273.
- 40 - DEGOS (R)
Dermatologie Paris (coll. C M C) 1964 - p1686, chap. 7.
- 41 - DEGOS (R), TOURAINE (R) et DEBOUCHEZ (C)
Disparition complète de la maladie de Darier pendant les cures de vit.A
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. Avril-Mai 1961, 68 (2) p.162-164.
- 42 - DEGOS (R), CIVATTE (J) et ESCANDE (J.P.)
Pemphigus de Hailey à éléments disséminés
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1967, 74, p.202-203
- 43 - DEGOS (R), GUILLAIN (J) et CIVATTE (J)
Nouveau cas de Hailey Hailey associé à une maladie de Darier
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1965, 72, p. 117-119.
- 44 - DIMITROVA (J) et GEORGIEVA (S.L)
Pemphigus chronicus familiaris, der unter dem klinischen bildeivar segenanten
sub korneanen pustulose verlauf
Derm. Wschr. 1965, 151, p. 1431-1435.
- 45 - DUPERRAT (B)
Pemphigus Familial Bénin de Gougerot Hailey Hailey.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1954, 61, p. 30-31.
- 46 - DUPERRAT (B) et BASSET (A)
Pemphigus Bénin de Gougerot Hailey Hailey en chevrons naeviforms
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1958, 65, p. 564.
- 47 - DUPERRAT (B)
Précis de Dermatologie
Paris - Masson 1959 - 1106 pages.

48 - DUPONT (A)

Note sur l'histopathologie du Pemphigus Familial Héréditaire Bénin (Maladie de Gougerot Hailey Hailey). Discussion de rapport de cette affection avec la maladie de Darier et le Pemphigus Chronique Vulgaire.
Ann. Derm. Syph. 1951, 78, p.703-713.

49 - DUPONT (A)

Les caractères histologiques différentiels du Pemphigus Familial Héréditaire Bénin de la maladie de Darier et du Pemphigus Chronique vulgaire.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1951, 58, p.254-255.

50 - DUPONT (A)

Sind dyskératosis follicularis Darier und Pemphigus Familiaris Hereditairis Benignus Hailey Hailey zwei verschiedene krankheiten ?
Hautarzt 1960, 11, p.75-77.

51 - DEGOS (R), CIVATTE (J)

Pemphigus Bénin de Hailey Hailey et maladie de Darier bulleuse
Sté Derm. 13 Octobre 1960
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. Novembre-Décembre 1960, 67 n° 5, p.854-855.

52 - DUPONT (A), PIERRARD (J)

Histologie du Pemphigus Chronique et de la dermatite de Duhring - Brocq
VIIème Congrès de Derm. Syph. de Langue Française. Bruxelles - 1949.

53 - DEROT (M) et DAUCHY (F)

Vitamine A
Vitaminologie tome 73, p.4666.

54 - DUPERRAT (B), GALE (L) et MASCARD (J.M.)

Maladie de Darier avec localisation au cuir chevelu
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. Avril-Mai 1960, 67, p.232-234.

55 - ELLIS (F.A.)

Vesicular Darier's disease (Benin Familial Pemphigus) a variant of Darier's disease.
Arch. Derm. 1950, 61, p.715-735.

56 - ERGER (B.D)

Benign Chronic Familial Pemphigus improved by aureomycine
Arch. Derm. 1950, 61,

- 57 - FEUERMANN (E.J.), POGORZELSKI
Zur frage Pemphigus Familiaris Chronicus Benignus Hailey Hailey
Hautarzt (Berlin) 1962, 13, p.210-216
Analyse in Ann. Derm. Syph. 1963, 90, p. 433.
- 58 - FINNRUD (C.W.) et SZYMANSKI (F.J.)
Chronic Benin Familial Pemphigus, a probable vesicular variant of k ratosis
follicularis.
Arch. Derm. 1950, 61, p. 737-749.
- 59 - FASCAL (P), SAN RAFAEL
Familial Benign Chronic Pemphigus
St. Francisco Derm. Society 17 Septembre 1954 in Arch. Derm. 1955, 71 n 2
p. 279-280.
- 60 - FISCHER (H) et NIKOLEWSKI (W)
Die mundschleimhut beim Pemphigus Benign Familiaris Hailey Hailey
Arch. Klin. Exp. Derm. 1962, 214, p. 261-273
Analyse in Ann. Derm. Syph. 1963, 90, p. 69.
- 61 - FORMAN (L) et CALNAN (C.D.)
Chronic Familial Benign Pemphigus (Hailey Hailey)
Proc. Loth. Int. Congrès of Dermat. London 1952, p. 526.
- 62 - FRANK (S.G.) et REIN (C.R.)
Dysk ratoid Dermatosis
Arch. Derm. 1942, 45, p. 129-151.
- 63 - GOODMAN (M.D.)
Familial Benign Chronic Pemphigus
Arch. of Derm. 1939, 40, p.272.
- 64 - FOESTER (H.R.)
Pemphigus of Hailey Hailey (Recurrent Herpetiform Dermatitis Repens (Ayers
and Anderson), Bullous Darier's disease (Pels and Goodman), Dysk ratosis
bullosa hereditaria (Becker and Obermayer)
Arch. of Derm. 1950, 62, p.582.
- 65 - GANOR (S et SAGHER (F)
Keratosis Follicularis (Darier) ans Familial Benign Chronic Pemphigus (Hailey
Hailey) in the same patient
Brit. J. Derm. 1965, 71, p.24-29.

- 66 - GOLD (S)
Familial Benign Chronic Pemphigus (Hailey Hailey)
Brit. J. Derm. 1950, 62, p.266-267.
- 67 - GOMEZ-ORBANEJA (J)
Pemfigo Familiar Benigno
Acta Dermosif. 1960, 51, p.139-146.
- 68 - GOMEZ-ORBANEJA (J), MORALES
Pemfigo cronico Benigno Familiar
Acta Dermosif. 1963, 54, p.43-48.
- 69 - GONCZOL["] et SZODORAY["]
Hailey Hailey's Pemphigus fale bei grossvater und Ekel
Dermatologica 1960, 120, p. 214-223
Analyse in Ann. Derm. Syph. 1962, 89, p. 433.
- 70 - GOODMAN (M.D) et PELS (I.R)
Bullosus dyskératosics of the keratosis (Darier) type
Arch. Derm. 1941, 44, p. 359.
- 71 - GOUGEROT (H)
La priorité du pemphigus chronique familial héréditaire.
Ann. Derm. Syph. 1950, 10, p. 361-363.
- 72 - GOUGEROT (H) et ALLEE
Forme de transition entre la Dermatite Polymorphe douloureuse de Brocq-Duhring
et le Pemphigus Congénital Familial Héréditaire
Arch. Derm. Syph. (Clinique Hôp. Saint Louis) 1933,5, p. 255-257.
- 73 - GOTTLIEB (S.K.)
Hailey Hailey disease an electron microscopie study
Dermatology Branch, National Cancer Institute Bethesda, Maryland 20014
J. Invest. Derm. 1969, 52, p. 385.
- 74 - GOUGEROT (H), DE SABLET et VISSIAN
Revendication du priorite au sujet du Pemphigus Familial Bénin (dit deux Haile)
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1950, 57, p. 272-274.

- 75 - GOUGEROT (H), CARTEAUD (A), LEMAIRE (A)
Discussion entre un Darier bulleux et le Pemphigus Bénin de Gougerot Hailey
Hailey
Bull. Derm. Syph. 1951, 58, p. 383-385.
- 76 - GRACIANSKY (P. de) et BOULLE (S)
Atlas de Dermatologie en couleurs
Paris - Maloine, 1952, 1964, p. 1219 - tome 6.
- 77 - GRACIANSKY (P. de), LECLERQ (R) et TIMSIT (E.D.)
Maladie de Hailey Hailey
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1965, 72, p. 242-243.
- 78 - GRUPPER (Ch.) et SIRKIS (L)
Maladie de Hailey Hailey (deux nouveaux malades, échec de la vitamine A
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1961, 68, p.766-767.
- 79 - GRUPPER (Ch.), SIRKIS (L) et CIVATTE (J)
Maladie de Hailey Hailey - cinq cas dans trois générations
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1961, 68, P. 585-588.
- 80 - GOODMAN (M.H.)
Familial Benign Chronic Pemphigus
Arch. of Dermat. 1939, 40, p. 272.
- 81 - GATTI (J.C.), CARDANA (J.E.) et BELINA (L.M.)
Penfigo Familiaris Benigno Chronico (Hailey Hailey)
Rev. Argent. Dermato Sifil. 1955, 39, n° 2 - 3, p.221-224 (Bibliographie).
- 82 - HABER (H) et FORMAN (L)
Familial Benign Chronic Pemphigus
Brit. J. Derm. 1951, 63, p. 459.
- 83 - HABER (H) et RUSSEL (B)
Sisters with Familial Chronic Benin Pemphigus, Gougerot , Hailey Hailey
Brit. J. Derm. 1950, 62, p. 458-460
Analyse in Ann. Derm. Syph. 1952, 79, p. 220
- 84 - HADIDA (E), TIMSIT (E.D) et STREIT (R)
A propos des rapports entre la forme de vésiculo-bulleuse de Darier et le
Pemphigus de Hailey Hailey.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1956, 63, p. 35-37.

85 - HAILEY (H)

Familial Benign Chronic Pemphigus report 13 years after first observation of new entity

Southern. Med. J. 1953, 46, p. 763-765

Analyse in Ann. Derm. Syph. 1955, 82, p. 573.

86 - HAILEY (H) et HAILEY (H)

Familial Benign Chronic Pemphigus

Arch. Derm. Syph. 1939, 39, p. 679-685

Analyse in Ann. Derm. Syph. 1945, 5, p. 51-52.

87 - HERZBERG (J.J.)

Pemphigus Gougerot Hailey Hailey

Arch. Klin. Exp. Derm. 1955, 202, p. 21-44.

88 - HUBNER

Familialer Pemphigus

Z B L HAUTKZKH, 1937, 55, p. 618

89 - HURIEZ (Cl.), AGACHE (P) et BOMBART (M)

Maladie de Darier présentant en une localisation l'aspect clinique et histologique du Pemphigus de Hailey Hailey

Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1965, 72, p. 415 - 416.

90 - HERZBERG (J.J.)

Zur Kenntnis des Pemphigus Gougerot Hailey Hailey

Dermat. Wschr. 1956, 133, n° 2, p. 38 - 39.

91 - HOFF-BOISSIERES (D)

A propos d'une lésion de la muqueuse linguale chez un malade porteur d'une maladie de Hailey Hailey

Thèse 196 , Prof. DEGOS (R) - Paris.

92 - HAILEY (H)

Comparative : Darier's disease et Familial Benign Chronic Pemphigus

Arch. of Derm. 1950, 61, p. 747.

93 - HUDELO, BIGOT, CAILAN

Dyskératose Folliculaire (Maladie de Darier)

Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1921, 28, p. 159.

- 94 - HOWARD et HAILEY (H)
Familial Benin Chronic Pemphigus
Arch. of Derm. et Syph. 1939, 39, p. 679.
- 95 - Hewitt
Discussion
Soc. Franc. Derm. Syph. Mars 1964.
- 96 - INGRAM (J.T), COLLINS (D.H)
Familial Benign Chronic Pemphigus (Hailey Hailey)
Acta Dermato Vener. 1954, 34, p. 284 - 291.
- 97 - INDERBITZIN (T.M) et al.
Acantholysis in Pemphigus an immunologic phenomen
Int. Arch. Allerg. 1968, 33, p. 576 - 582.
- 98 - JABLONSKA (S) et CHORZELSKI (T)
Maladie de Darier Bulleuse
Extr. Dermatologica 1961, 117, n° 1, p. 24 - 38
- 99 - JABLONSKA (S), FABIANSKA et CHORZELSKI (T) (Varsovie)
Pemphigus Benin Chronic Familial (Gougerot Hailey Hailey)
Przeglad Dermatologiczny 1959, 46, n° 1, p.15 - 32
Act. Derm. 1962, n° 4, p. 433.
- 100 - JABLONSKA (S) et CHORZELSKI (T) (Varsovie)
Pemphigus Bénin Familial de Gougerot Hailey Hailey
Dermatologica 1958,
- 101 - JEVELL (E.W. et KEY (M.M)
Familial Benign Chronic Pemphigus (Hailey-Hailey) in Negros.
Arch. Derm. 1957, 75, p. 715 - 719.
- 102 - JANNER (M)
Pemphigus Familiaris Benignus Gougerot Hailey Hailey
Derm. Wschr. 1959, 140, P. 1272.
- 103 - JABLONSKA (S) et CHORZELSKI (T)
Maladie de Darier forme bulleuse
Przeglad Dermatologiczny mars, avril 1959, t. XLVI n° 2, p. 141-146.
Dermatologica Basel 117, 24, 1959, "Zur classification des Pemphigus Hailey Hailey".

- 104 - JABLONSKA (S) MILEWSKI (B) et CHORZELSKI (T)
La valeur d'examen de l'acantholyse dans le diagnostic des Pemphigus
Przeglad Dermatologiczny 1962, 49, p. 37.
- 105 - KINT (A) et MERLIER (H.de)
Pemphigus Bénin Chronique non Familial
Arch. Belg. Derm. Syph. 1960, 16, p. 216 - 225.
- 106 - KOGUJ (F)
Pemphigus Chronicus, Dermatitis Duhring, Dermatitis Pemphigoides
Analyse in Ann. Derm. Syph. 1958, 85, p.50.
- 107 - KOROSSY (S)
Ein fall von morbus Hailey Hailey
Derm. Wschr. 1956, 133, p.57 - 61.
- 108 - KANDHARI (K.C) and SINGH (G)
Chronic Benign Pemphigus of Hailey and Hailey in an Indian client
The Brit-J. of Derm. 1963, 75, n° 5, p. 212-217 (Bibliographie).
- 109 - KATZ (J.H)
Chronic Benign Familial Pemphigus ? Duhring's disease ?
Arch. of Derm. Juin 1962, 85, p. 780-781.
- 110 - KUSKE (H), PASCHOUD (J.M) et SOLTERMANN (W)
Pemphigus Benignus Chronicus Familiaris (Hailey Hailey)
Dermatologica, mai 1957, 114, n° 5, p. 307.
- 111 - KAND (K) et al.
Humoral antibodies in sera with bullosus skin diseases
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Febr.1968, 127, p. 355 - 359.
- 112 - KRASHOV (B.J)
Experience in the ambulatory treatment of patients with Chronic Pemphigus
with corticostéroïdes
Vest. n. Derm. Vener. 1966, 40, p. 72 - 75.
- 113 - LACROUX (R), SOULAGE (J) et FRIESS (J)
Un cas de Pemphigus Chronique Bénin (type Hailey)
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1958, 65, p. 531 - 533.

- 114 - LAPIERE (S)
Les Génomatoses Hyperkératosiques de type bulleux
Ann. Derm. Syph. 1953, 80, p.597-614.
- 115 - LAUGIER (P), OPPERMAN, PAGEANT et ELLENA (V)
Maladie de Darier et Maladie de Hailey Hailey associées chez le même malade
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1965, 72, 349-350.
- 116 - LEVER (W.F)
Histopathology of the skin
3 Ed. London - Pitman 1961.
- 117 - LEWIS (G.H)
Disseminated bullosus dyskératoid dermatosis (Benign Familial Pemphigus)
Arch. Derm. 1948, 57, p. 99.
Analyse in Ann. Derm. Syph. 1949, 2, p. 670.
- 118 - LOEVENTHAL (L.J.A)
Familial Benign Chronic Pemphigus : the role of Pyogene Bacteries
Arch. Derm. 1959, 80, p. 318-326.
- 119 - LYLES (T.W), KNOX (J.M) et RICHARDSON (J.B)
Atypical Features in Familial Benign Chronic Pemphigus.
Arch. Derm. 1958, 78, p. 446-453.
- 120 - LEVER (W.F), WINER (L.H)
Histologis observation in Bullosus Darier's disease (Pemphigus Benign Familial), Epidermolysis Bullosa Dystrophica and Herpes Gestationis
Congrès International de Derm. à Stockholm 1957, 362-393.
- 121 - LYNCH
Benign Pemphigus Hailey Hailey treated with Sulfathiazole
Arch. of Derm. and Syph. 1941 - 43, n° 73, p. 736.
- 122 - LINDERMAYER (W)
Pemphigus Familiaris Benignus Chronicus Hailey Hailey
Derm. Wschr. 1862
- 123 - MACHACEK (G)
Familial Benign Chronic Pemphigus
Arch. Derm. 1957, 75, p. 446.

- 124 - MALI (J.W) et ZOON (J)
Hailey's Disease
Dermatologica 1948, 96, p. 401-409.
- 125 - MARGAROT (J), RIMBAUD (P) et IZARN (P)
Maladie de Darier
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1952, 59, p. 425-426.
- 126 - MASCARO (J.M), BADILET (G) et NOURY (J.Y)
Pustulose virale sur Pemphigus de Hailey Hailey
1967, 74, p. 168-170.
- 127 - MIESCHER (G) et STAUFFER (H)
Morbus Hailey Hailey
Dermatologica 1952, 104, p. 313.
- 128 - MONTGOMERY (R.M)
Familial Benign Chronic Pemphigus
Arch. Derm.
- 129 - MERCAU (A.R), CARBONI (E.A) et SERIAL (A)
Penfigo Familiaris Cronico
Rev. Argent. de Derm. Sifil. 1955, 39, n° 2-3, p. 191-196 (Bibliographie)
- 130 - MILLER (R.F) and STOUGHTON (R.B)
Effet of Papain enzymatic Vesication in vitro in human skin.
J. Invest. Derm. 1960, 35, p. 141.
- 131 - MAZLIAK
Biologie Cellulaire
Cours de C.P.EM. Fac. de sciences 1967.
- 132 - MONTANARI (G)
Determination of the lysosyme level in Pemphigus before and after the elimination of presumably active orodental foci.
Monado Odontostomato 1967, 9, p. 679-687.
- 133 - MACKAY (I.R)
Autoimmune aspect of three skin disease : Pemphigus, Cutaneous Lupus and Vitiligo
Anst. J. Derm. 1967, 9, 113-121.

- 134 - MARILL (F.G)
Hailey Hailey Benign Pemphigus
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1968, 75, p. 569-570.
- 135 - MECHEER (T) et al.
Presence of L-amino-acid oxydase in the blood in pemphigus, Dermatitis Herpetiforme de Duhring and Herpes Zoster
Clin. Chim. Acta 1969 (apr.) 24, p. 111-120.
- 136 - NAJBRI (V) SEDLACEK (V) et MONRAD (B)
Benigni Familiarni Chronicky Pemphigus Hailejuw
Cesk. Derm. 1961, 36, p. 242-245
Analyse in Ann. Derm. Syph. 1963, 90, p. 433.
- 137 - NELSON
Familial Benign Chronic Pemphigus
Arch. Derm. 1957, 75, p.447
- 138 - NORRLIND (R) et BLUMENTHAL (B)
A case of Familial Benign Chronic Pemphigus
Acta Dermatol.Vener. 1949, 29, p. 337-349.
- 139 - NOUSSITOU (F), DORESKEI (F) et GOLSTEIN (J)
Penfigo Familiar Cronico Hailey Hailey
Rev. Argent. Derm. 1952, 36, p. 121-128
Analyse in Ann. Derm. Syph. 1955, 82, p.573.
- 140 - MORALES (A) et LIVINGOOD (C.S)
Familial Benign Chronic Pemphigus
Arch. Derm. 1966, 93, p. 324-328.
- 141 - NURNBERGER (F) et MULLER (G)
Electronmicroscopy studies an acantholysis in Pemphigus Familiaris Benignus
Arch. Klin. Exp. Derm. 1967, 228, p. 208-219.
- 142 - O'LEARY (P.A), MONTGOMERY (M), BRUNSTING (I) et KIERLAND
Familial Benign Pemphigus Chronic, Bullosus Darier's disease (Hailey Hailey)
Arch. Derm. 1950, 62, p. 602.
- 143 - ORMSBY et MONTGOMERY
(voir Becker et Obermayer - Discussion sur l'article.

- 144 - ORBANEJA (J.G), VIVANCO (F), PALACIOS (J), BUYLLIA (A), QUINONAS (P)
Vitamine A et affections dermatologiques
Rev. Cl. Espagn. (Madrid) 1953, 50, p. 124 - 129.
- 145 - PALMER (D) et PERY (H)
Benign Familial Chronic Pemphigus
Arch. Derm. 1962, 86, p. 493-503.
- 146 - PELS (I) et GOODMAN (M)
Criteria for the Histologic Diagnosis of Keratosis Follicularis (Darier)
Rapport of a cas with vesiculation
Arch. Derm. 1939, 39, p. 438-455.
- 147 - PIERRARD (I) et KINT (A)
De l'acantholyse dans le Pemphigus Bénin Chronique Familial
Arch. Belg. Derm. Syph. 1964, 20, p. 117-132.
- 148 - PIERINI (D.O)
Penfigo Benigno Familiar Cronico Hailey Hailey
Arch. Derm. Argent. 1955, 5, p. 359.
- 149 - PIERINI (D.O), ROSNER (S), NAVARRO (Z), et ABULAFIA (Z)
Penfigo Benigno Familiar Cronico Hailey Hailey
Arch. Argent. Derm. 1953 - 259.
- 150 - PINKUS et EPSTEIN
Familial Benign Chronic Pemphigus report of a case
Arch. Derm. 1946, 53, p. 119-124.
- 151 - PITT (G.A)
Recent advances in the Physiology of Vitamine A
(Nouveaux progrès dans la physiologie de la vitamine A) (Bibliographie)
Ref. Intern. Z. Vitaminoforsch. 1966, 36 (3) p. 249-263.
- 152 - PACHKOV (B.M.) et CHEKLAKOV (N.D)
Pemphigus Benignus non acantholyticus Mucosae Oris
Dermatologica (Basel) 1961, 123 p. 288.
- 153 - PEKER (J) et al.
Comparatives study of urinary steroides in Pemphigus
Z. Haut. Gerchlechtskr. 1966, (10 VI), 40, p. 303-310.

- 154 - PINOL (P) et al.
Seborreic eczematous erythrodermie revealing Gougerot Hailey Hailey disease
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1968, 75, p. 414-415
- 155 - PIERRARD (J) et KINT (A)
Pemphigus Familiar Benign Chronic
Dermatologica 1969, 139, p.1.
- 156 - PECK (S.M) et al.
Studies in Bullosus Diseases. Immunofluorescent Serologic Test.
New Englang J. Med. 31 Oct. 1968, 279, p. 951-958.
- 157 - PREISSMAN (M)
De l'action provocatrice de la lumière dans la maladie de Darier. (Etude Histologique des efflorescences provoquées expérimentalement par un rayon ultra violet)
Ann. Derm. Syph. 1946 - t b, p. 188.
- 158 - QUIROGA (M.I), MAGNANIN (P.H)
Benign Chronic Familial Pemphigus (Hailey Hailey disease)
Orensa Med. Argent. 1960, 47, p. 1518-1527.
- 159 - RAASCHOU-NIELSEN (W) et REYMANN (F)
Familial Benign Chronic Pemphigus
Acta Dermatovener. 1959, 39, p. 280-291.
- 160 - REIN (C.R)
Familial Benign Pemphigus (Hailey Hailey)
1941, 44, p. 363.
- 161 - REISS (F)
Generalised bullosus dyskeratosis (generalised bullosus Darier's disease with special reference to the histogenesis and metabolic changes
J. Invest. Derm. 1947, 9, p. 17.
- 162 - RIBUFFO (A)
Pemphigo du Hailey Hailey studio clinico, isto a citomorfologico di uno caso
Dermatologica 1957, 8, p. 129-133.
- 163 - ROBERT (J.M)
Familial Benign Chronic Pemphigus (Hailey)
Arch. Derm. 1948, 57, p. 433.

- 164 - ROSENTHAL (L.M)
Familial Benign Chronic Pemphigus (Hailey)
Arch. Derm. 1948, 57, p. 433.
- 165 - RYLL-NARDZEWSKI et SZCZEPULSKA, KUDEJKO (T)
La forme bulleuse de la maladie de Darier (Pemphigus Bénin Chronique Familial de Hailey Hailey)
Przeglag Dermat. 1954, 46, p. 33-40.
Analyse in Ann. Derm. Syph. 1962, 89, p. 434.
- 166 - RAJAH (R), RANGIAH (P), THAMBIAH (A) ANGUL (V)
Chronic Benign Pemphigus of Hailey Hailey
Indian J. of Derm. and Vener. 1956, 22, n° 2, p. 73-78 (Bibliographie)
- 167 - ROBERT (J.M.)
Maladies Génotypiques - Monographies Médicales - Synthèses cliniques
Paris 1962, tome I, 107 p.
- 168 - SALSBERG (R.H) et NEWARK
Treatment of Familial Benign Chronic Pemphigus (Hailey Hayley syndrome)
Rapid healing with Aureomycine
Arch. Derm. 1950, 62, p. 568-570
- 169 - SANTOIANI (P)
Attuale inquadramento nosologico del morbo di Hailey Hailey (Studio clinico ed istocitologico)
Minerva Derm. 1965, 40, p. 397-412.
- 170 - SANTOIANI (P) et ARGENZIANO (G)
Attuale inquadramento nosologico del morbo di Hailey Hailey (Seconda nota clinico sperimentale)
Minerva Derm. 1966, 41, p. 39-45.
- 171 - SARKANY (J)
Grenz ray treatment of Familial Benign Chronic Pemphigus
Brit. J. Derm. 1959, 71, p. 247-252.
- 172 - SCHNEIDER (W) et FISCHER (H)
Passagier gestalt wander cines Pemphigus Benignus Familiaris Chronicus unter dem biles Pemphigus vulgaris
Arch. Klin. Exp. Derm. 1963, 217, p. 1-14.
Analyse in Ann. Derm. Syph. 1967, 94, p. 331.

- 173 - SCHNEIDER (W), FISCHER (H) et WIEHL (R)
Zur frage der Schleimhautbeteiligung beim Pemphigus Familiaris Chronicus
Arch. Klin. Exp. Derm. 1966, 225, p. 74-81.
- 174 - SHELLEY (W.B) et PILSBURY (D.M)
Specific systemic antibiotic therapy in Familial Benign Chronic Pemphigus
Arch. Derm. 1959, 80, p. 554-556.
- 175 - SCHRAMM
Cours d'Histologie - Chap. "Peau, Phanères, Glandes cutanées"
Paris - 1968.
- 176 - SVENDSEN (I.B) et ALBRETSSEN (B)
The prevalence of Dyskeratosis Follicularis in Danmark.
Acta Dermatovenereol. 1959, 39, p. 256-269.
- 177 - SULLIVAN (C.N)
Familiaris Benign Chronicus Pemphigus (Hailey Hailey)
Arch. of Derm. 1956, 74, n° 3, p. 329-330.
- 178 - SCHWARZ (P.J)
Pemphigus Benignus Chronicus Familiaris (Morbus Hailey Hailey)
Hautarzt 1954, 5, p. 325.
- 179 - SPIETHOFF (B)
Beitrag zur pathologie des morbus Darier
Arch. Fr. Derm. 1911, t.109, p.197.
- 180 - Meeting de l'American Dermatological and Syphil. 1950, vol.11, p. 715-740.
- 181 - SPOOR (H)
Diagnosis : Familial Benign Pemphigus (Hailey Hailey)
Arch. Derm. 1960, 81, p. 1030.
- 182 - TEMINE (P), PRIVAT (Y), MANCY (R)
Maladie de Hailey Hailey .

Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1965, 72, p. 689.

- 193 - THIERS (H) et al.
Hailey Hailey's Familial Benign Chronic Pemphigus diagnosis in a 37 years old.
Lyon Med. 21 Jul. 1968
- 194 - THORNE (Fl.) et coll.
Surgical treatment in Familial Chronic Pemphigus (Hailey Hailey) Rapport
of case
Arch. Derm. (Chicago) Nov. 1968, 98, p. 522(524).
- 195 - THIERS (H)
Hailey Hailey disease with predominant vulvar localisation. Genetic and
ultrastructural study
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1968, 75, p. 352-355.
- 196 - THIVOLET (J) et BEYVIN (A.J)
Antiepidermal antibodies in bullosus dermatoses. Clinical et experimental data
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1967, 74, p. 300-341.
- 197 - VOGLINO (A)
Penfigo Familiar Benigno, malattia di Gougerot Hailey Hailey, case clinico
in due fratelli
Chroniche dell I D I 1957, 12, p. 174, 180.
- 198 - WEHNERT (R.A)
Familial Benign Chronic Pemphigus (Hailey Hailey) treated with cortisone
Acta Dermatol. 1953, 33, p. 211.
- 199 - WEIDMAN (Fr.D)
Discussion sur l'article de Finnerud Szymanski.
- 200 - WILGRAM (G.F), CAULFIELD (J.B) et LEVER (W.F)
An electromicroscopic study of acantholysis and dyskératosis in Hailey's
disease.
J. Invest. Derm. 1962, 39, p. 373 - 381.
- 201 - WILGRAM (G.F), CAULFIELD (J.B) et LEVER (W.F)
Elektronen mikroskopische untersuchungen bei hauterkrankungen mit akanto-
lyse (Pemphigus vulgaris, Pemphigus familiaris chronicus, benignus, morbus
de Darier)
Derm. Wschr. 1963, 147, p. 231-293.

202 - WINER (L.H) et LEEB (A)

Benign Familial Pemphigus, cytology and nosology
Arch. Derm. 1955, 67, p. 77-83.

203 - ZOON (J.J), MALI (J.W.H), ROSKOTT (A)

De ziekte van Hailey (Familiare Benigne Chronische Pemphigus)
NED. TIJDSCHR. Geneesk 1951, 3 - 2 316.

oooo0oooo

202 - WINER (L.H) et LEEB (A)

Benign Familial Pemphigus, cytology and nosology

Arch. Derm. 1955, 67, p. 77-83.

203 - ZOON (J.J), MALI (J.W.H), ROSKOTT (A)

De ziekte van Hailey (Familiare Benigne Chronische Pemphigus)

NED. TIJDSCHR. Geneesk 1951, 3 - 2 316.

ooooOoooo

- TABLE DES MATIERES -

	Pages
I - INTRODUCTION	1
II - DEFINITION	2
III - HISTORIQUE	3
IV - OBSERVATIONS PERSONNELLES.	9
1) Tableau comparatif selon l'âge de début des deux affections.	9
2) Quelques cas d'association de Maladie de Darier et du Pemphigus Bénin Chronique Familial.	10
3) Discussion.	17
V - RAPPORTS DU PEMPHIGUS BENIN FAMILIAL CHRONIQUE AVEC LA MALADIE DE DARIER.	19
1) Données cliniques	19
a) lésion élémentaire	19
b) localisation	24
c) évolution.	26
2) Données Histologiques	28
a) étude au microscope optique.	28
b) le cytodiagnostics.	32
c) étude au microscope électronique	33
3) Données Histochimiques.	40
4) Dosages biologiques	42
5) Immunofluorescence.	43
VI - JUSTIFICATIONS PATHOGENIQUES DE L'ACTION DE LA VITAMINE A.	44
VII - CONCLUSIONS.	51
VIII - BIBLIOGRAPHIE.	55

